

Les Variations de l'Eosinophilie Sanguine dans les Epreuves de Thorn

(VALEURS, APPLICATIONS et SIGNIFICATIONS)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

LE 10 JUILLET 1951

PAR

ANDRÉ BEZON

Né le 20 Avril 1926, à AUMALE (Alger)

Diplômé de Médecine Infantile

Diplômé de Médecine Tropicale

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la thèse

MM. J. OLMER, PROFESSEUR, PRÉSIDENT
F. BLANC, Professeur Assesseur
RECORDIER, Professeur agrégé »
RANQUE, » »

MARSEILLE

IMPRIMERIE NOUVELLE (Association Ouvrière)

120, Rue Sainte

1951



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

Les Variations de l'Eosinophilie Sanguine
dans les Epreuves de Thorn
(VALEURS, APPLICATIONS et SIGNIFICATIONS)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

LE 10 JUILLET 1951

PAR

ANDRÉ BEZON

Né le 20 Avril 1926, à AUMALE (Alger)

Diplômé de Médecine Infantile

Diplômé de Médecine Tropicale

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la thèse

MM. J. OLMER, PROFESSEUR, PRÉSIDENT
F. BLANC, Professeur Assesseur
RECORDIER, Professeur agrégé »
RANQUE, » »

MARSEILLE
IMPRIMERIE NOUVELLE (ASSOCIATION OUVRIÈRE)
118-120, rue Sainte

1951

PERSONNEL ENSEIGNANT

DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : L. CONIL

Assesseur : G. MORIN

Doyen Honoraire : L. IMBERT

Professeurs { MM. GAUJOUX, AUBARET, AUDIBERT, JOYEUX
Honoraires { OLMER, ROCHE, GABRIEL, HECKENROTH

Chargé de Cours Honoraires : M. TIAN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : Mlle PERRIN

Professeurs

Anatomie	N...
Anatomie Pathologique et Carcinologie Clinique.....	CORNIL
Bactériologie et Pathologie Générale	POURSINES
Chimie Analytique et Hydrologie	RIMATTEI
Chimie Médicale	DERRIEN
Clinique Chirurgicale	FIOLLE
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique.....	SALMON
Clinique Chirurgicale Thérapeutique et Chirurgie Expé- rimentale	DE VERNEJOL
Clinique Dermatosyphiligraphique	CHARPY
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies Nerveuses	ROGER
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	J OLMER
Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nutrition	MONGES
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Obstétricale et Gynécologie	VAYSSIÈRE
Clinique Ophtalmologie	JAYLE
Clinique Oto-Rhino-Laryngologie et Maxillo Faciale...	BREMOND
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histoire Naturelle	BALANSARD
Histologie	ROMIEU
Hygiène et Médecine Préventive	VIOLLE
Médecine Légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	SAUTET
Pathologie Chirurgicale	CARCASSONNE
Pharmacodynamie et Matière Médicale	F. MERCIER
Pharmacie Chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie Galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique Médicale	DUBOULOZ
Stomatologie	BELTRAMI
Thérapeutique	PIERI
(Professeur sans Chaire)	ARNOUX



Agrégés libres

MM. BERTHIER
AUDIER
BRAHIC
CHOSSON
DOR

MM. FIGARELLA
IMBERT
PAILLAS
RECORDIER

Agrégés en exercice

MM. BERNARD
GRANJON
GRISOLI
HENRY
JOUVE
LAMY
LAVAL

MM. LENA
MONGES Henri
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD
VAGUE

Maîtres de Conférence-Agrégés

MM. DONNET
DUMAZERT
GASTAUT
MOURGUE

MM. PELLISSIER
PICARD
RANQUE
ROUX

Chargé des fonctions d'agrégé

Pharmacodynamie et Matière Médicale J. MERCIER

A MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME ET A MON FILS

A MON FRERE

AUX MIENS

A TOUS MES AMIS

Affectueusement

A Monsieur le Professeur J. OLMER
Professeur de Clinique Médicale Thérapeutique

Il a bien voulu encourager notre travail et nous
a fait le grand honneur de présider notre Jury.

Nous l'assurons de nos sentiments respectueux
et dévoués.

A Monsieur le Professeur F. BLANC
Professeur de Clinique Exotique

Il nous a laissé la plus grande liberté pour
réaliser ce travail tandis que nous apprenions dans
son service à mieux comprendre les nombreux
aspects de la Pathologie Exotique.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de
notre respectueuse gratitude et de notre entier
dévouement.

A Monsieur le Professeur Agrégé RECORDIER

Nous le remercions de la façon bienveillante
dont nous fûmes reçus dans son service.

A Monsieur le Professeur Agrégé RANQUE

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur GALLAIS

Professeur à l'Ecole du Service de Santé des Troupes Coloniales

Qui a bien voulu s'intéresser à ce travail et nous permettre d'utiliser quelques-unes de ses observations personnelles.

A Monsieur le Docteur RAOULT

Professeur Agrégé du Service de Santé des Troupes Coloniales

Notre travail a profité de ses bienveillantes suggestions, de ses idées originales et des larges facilités qu'il nous a accordées pour sa réalisation.

Respectueusement.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX ET DES FACULTES
DE LYON ET DE MARSEILLE.

A NOS CAMARADES DE L'ECOLE DU SERVICE DE
SANTE MILITAIRE DE LYON.

Les Variations de l'Eosinophilie Sanguine dans les Epreuves de Thorn

(VALEURS, APPLICATIONS ET SIGNIFICATIONS)

INTRODUCTION

Si le vraisemblable en terme de théâtre est une forme dramatique du vrai, la théorie est souvent une forme didactique du réel.

Chaque découverte biochimique ou biologique est une révolution, comme les autres elle dépasse leur portée réelle et entraîne un cortège de solutions hypothétiques, trop univoques ou trop artificielles. Elles suscitent les hypothèses, fondent les théories, entraînent l'éphémère enthousiasme des plus avertis.

Mais pour l'esprit humain il semble que l'obstacle soit l'obligation de n'observer qu'un nombre restreint de phénomènes sous une optique et dans un temps donné. L'imagination se réserve toutes les autres considérations. La synthèse s'avère ainsi beaucoup plus précieuse mais tellement imparfaite et difficile qu'inlassablement nous devons nous attendre à des désillusions.

Entre les phénomènes tissulaires et les phénomènes cellulaires il y a un abîme que de timides jalons relient plus au moins maladroitement, témoignage de la précarité des techniques. Entre les hormones physiologiques et les hormones chimiquement connues tributaires d'une fixation préalable, il y a la même différence qu'entre l'instable et le stable, le dynamique et le statique. MM. TRIFAUD avaient bien insisté il y a quelques années, sur la difficulté que rencontrent les endocrinologistes à saisir la réalité du dynamisme hormonal.

Il fallait, au début de ce travail, qui se propose en quelque sorte d'étudier un aspect du dynamisme hypophyso-surrénalien, objectiver par des modifications hématologiques, faire acte d'humilité et se souvenir de l'aphorisme plein d'actualité de BERTHELOT « la science est essentiellement une œuvre collective poursuivie pendant le cours des temps par l'effort d'une multitude de travailleurs ».

Les polynucléaires éosinophiles (P.E.) dont la numération est à la base de cette étude, sont des cellules sanguines définies par leur parenté morphologique et originelle myéloïde avec les polynucléaires neutrophiles. Ils sont caractérisés essentiellement par la présence dans leur cytoplasme de granulations éosinophiles. Bien que de très nombreuses observations aient été faites à leur sujet, cette variété de granulocytes a une significa-

tion biologique encore mystérieuse en bien des points. On s'accorde généralement pour leur prêter un rôle anti-toxique.

Toutefois, l'attention des auteurs a surtout été retenue par l'hyperéosinophilie. Or, l'étude récente du comportement des leucocytes et en particulier des P. E. au cours de stimulations de la glande cortico-surrénale ont renouvelé l'intérêt qui leur était porté ; car au mécanisme de l'hyperéosinophilie pathologique s'oppose désormais un mécanisme d'éosinopénie en rapport avec la sécrétion des hormones du cortex surrénal.

Outre l'incidence théorique de cette découverte, sur la compréhension générale de la régulation de P. E. du sang, elle suggère immédiatement d'utiliser une stimulation artificielle (spécifique ou non) de cette sécrétion hormonale et de suivre par l'éosinopénie consécutive la réponse cortico-surrénalienne.

Nous nous proposons, après un historique des faits les plus marquants qui ont présidé à la découverte de ce phénomène « d'éosinopénie hormonale », d'objectiver le rapport « hormones-cortico-surrénale-poly-éosinophiles », fondement physiologique et pathologique de l'utilisation des épreuves proposées par THORN et ses collaborateurs.

Ce sera ensuite dans un deuxième temps la description et l'application pratique de la technique de l'épreuve, une étude critique des renseignements qu'elle nous apporte dans diverses maladies ; pour enfin, dans un essai de synthèse, étudier le mécanisme de l'éosinopénie hormonale, son incidence sur la signification générale des P. E. et la régulation de leur taux dans le sang circulant que l'on peut appeler « l'équilibre éosinopoïèse éosinolyse ».

L'EOSINOPENIE HORMONALE

DEFINITION, HISTORIQUE DES EPREUVES DE THORN

Le fait fondamental expérimentalement établi qui justifie l'épreuve est le suivant :

— A une sécrétion par le cortex surrénal des animaux de laboratoire ou de l'homme d'hormones protido-glucidiques (oxystéroïdes) à un taux anormalement élevé, correspond constamment dans les heures qui suivent, une éosinopénie parfaitement titrable, répondant aux qualités généralement exigées d'un critère.

On peut appeler ce phénomène une éosinopénie hormonale par opposition à ce qui a été appelé « l'effet THORN » et qui comprend les autres modifications hématologiques : leucopénie, polynucléose, et les modifications métaboliques telles que l'élévation du rapport :

acide urique urinaire

créatinine urinaire

Si en bien des points de notre étude l'éosinopénie n'est pas dissociable des autres modifications hématologiques, nous avons laissé délibérément de côté la variation chimique urinaire qui de l'aveu de la plupart des auteurs, s'avère bien infidèle, pour concentrer toute notre attention sur les variations des P. E. du sang.

Au phénomène d'osinopénie hormonale, THORN et ses collaborateurs n'ont donné qu'une seule exception sans trop l'expliquer d'ailleurs et qui sont les cas d'hyper-éosinophilie d'origine allergique.

Si donc, la relation entre la quantité d'hormones sécrétées et le nombre des P. E. circulant est valable, on peut définir le test de THORN comme une épreuve dynamique par laquelle, après sollicitation spécifique ou non de la cortico-surrénale, on mesurera la réponse de cette glande à l'existence et à l'intensité de la diminution du nombre des P. E. dans les heures qui suivent.

Les stimulants utilisés sont :

- 1° hormonale et spécifique : ce sera « l'adréno-cortico-trophine hormone » (A.C.T.H.) hormone corticotrope du lobe antérieur de l'hypophyse ;
- 2° hormonale à spécificité discutée, l'adrénaline ;
- 3° métabolique et ce sera l'adrénochrome, l'hyper et l'hypoglycémie ;
- 4° enfin mixte et ce sera l'agression. (Stress)

Cette définition n'élimine pas la possibilité d'une déficience partielle de la cortico-surrénale (oxystéroïdienne, par exemple) et ne préjuge en rien de son avenir fonctionnel. Comparable aux épreuves des fonctions hépatiques, le test de THORN donne « un instantané cortico-surrénal ».

Elle ne préjuge par non plus du mécanisme encore débattu des stimulations non spécifiques.

Ce sera donc autour de la notion de variation de l'éosinophilie critère de fonctionnement cortico-surrénalien que s'orientera la démonstration de la valeur objective de cette épreuve. Nous en emprunterons la plupart des éléments aux auteurs américains, au premier rang desquels il faut placer THORN, FORSHAM et leurs collaborateurs dont les noms restent attachés à l'épreuve.

Historique :

En 1899, LAMS et CHANTEMESSE, cités par THORN, écrivaient : « Les maladies évoluent en général par le stade de polynucléose monocucléose et enfin éosinophilie ».

Cette formule didactique, plus que réelle, exprime un fait d'expérience qui sera largement précisé par les observations ultérieures, du moins en ce qui concerne l'éosinophilie.

De 1899 à nos jours, on peut diviser l'évolution de la question grossièrement en trois périodes :

- 1° Période d'observation isolée ;
- 2° Période où l'intérêt se concentre autour de l'étude des phénomènes immunologiques tandis que de grands progrès sont amorcés dans l'étude des métabolismes et de la physiologie endocrinienne ;
- 3° Période endocrinienne.

Période d'observation isolée (1900-1930) :

Dans un article récent, POINSARD notait justement que, « comme toujours, la technique avait précédé de loin l'application pratique ».

En 1910, l'Allemand DUNGER propose une méthode de numération directe des P. E. avec une dilution éosine-acétone.

La même année, BERTELLI, FALTA, SCHWEEGER rapportent une éosinopénie consécutive à l'injection d'adrénaline. ACHARD et son école observent que le nombre des P. E. est à un taux très bas pendant la période aiguë des infections et des intoxications. Il se relèverait au-dessus de la normale pendant la convalescence (index de convalescence).

En 1929, EVANS ouvre les possibilités d'étude expérimentale des relations hypophyso-surrénale, en se servant comme critère de l'hypertrophie de la glande surrénale provoquée par l'injection des premiers extraits d'antéhypophyse.

En 1928, HAJOS montre qu'une injection de protéine étrangère, qui provoque un accès fébrile avec frissons, entraîne une éosinopénie et une apparition tardive d'hyperéosinophilie.

Sur le plan clinique, en 1929, JAUSION, HUGONOT et SOHIER signalent une éosinopénie consécutive à l'injection d'adrénaline au cours des dermatoses prurigineuses.

Epoque des études immunologiques et métaboliques (1930 à la guerre) :

L'étude des états anaphylactiques et para-anaphylactiques suscite de très nombreux travaux épars tant histopathologiques qu'expérimentaux. L'hyper-éosinophilie locale et générale a retenu la curiosité d'un nombre considérable de cliniciens et de chercheurs de tous les pays. Nous relevons dans ces études les quelques faits qui laissent entrevoir la période suivante :

1° L'histamine entraînerait une chute éosinophilique (VAT SUEDA). Mais l'histamine entraîne aussi une décharge médullo-surrénale d'adrénaline (HOUSSAY, MOLINELLI) ;

2° Toute stimulation surrénale diminue la teneur en acide ascorbique de la glande (KUTCHELL et MITCHELL, 1936) ;

3° VIDAL et son école décrivent la leucopénie consécutive au choc anaphylactique.

J.-L. PAROT, UNGAR, LEVILAIN, en 1937, montrent en étudiant l'action anti-anaphylactique de la vitamine C sur des organes isolés que celle-ci augmentait le nombre des cellules éosinophiles.

La même année, ASZODI étudie l'influence de la vitamine C sur la formule sanguine et observe une augmentation des P. E. consécutive à une hyper-vitaminose C.

4° DEROBERT, après une longue étude expérimentale dans le laboratoire de Médecine légale de Paris, fait paraître, en 1942, une livre uniquement consacré aux éosinophilies. Il y relate ses observations concernant l'éosinophilie tissulaire consécutive au coup de chaleur expérimental et il écrit en particulier : « Dans toutes nos numérations effectuées après un séjour dans la caisse chauffante, nous avons constaté la disparition et l'absence des P. E. »

A la même époque, ADAM, aux U. S. A., observe que l'adrénaline et l'atropine « changent le compte des éosinophiles quand leur nombre est augmenté par un état allergique ».

WARREN T., VAUGHAN et HARVE BLACK écrivent : « Une douche froide suivant un bain chaud, la fièvre aussi diminue l'éosinophilie. »

Mais déjà les progrès de la chimie hormonale changent l'orientation des recherches. SELYE poursuit de mémorables et patientes expériences sur le syndrome d'alarme, véritable préface à la période actuelle.

Période endocrinienne : de la dernière guerre à nos jours :

En 1939, DALTON et SELYE, au Canada, décrivent « la réaction d'alarme » et observent notamment une diminution des P. E.

En 1943, DOUGHERTY et WHITE montrent que la cortico-stimuline hypophysaire et la cortine extractive provoquent en injection sur les leucocytes circulant des animaux de laboratoire, une lymphopénie, une éosinopénie et une augmentation des polynucléaires neutrophiles.

Cette observation fondamentale est confirmée l'année suivante par REINHARDT, ARON, HENRY et SHOH-HOO, et en France, en 1947 par NETTER et MATHÉ.

En 1944, VOGT, de son côté, constate une augmentation de la sécrétion des corticoïdes par perfusion adrénalinée de glandes surrénales de chien.

G. SAYERS confirme les observations de KUTCHELL et de MITCHELL. Ils montrent que la teneur en acide ascorbique et en cholestérol des cortico-surrénales est fonction du degré de stimulation spécifique par la stimuline hypophysaire.

En 1946, après la guerre, la publication par SELYE de sa conception « du syndrome général d'adaptation » marque un grand moment dans l'histoire de la physiologie.

Tandis que la purification des extraits hypophysaires permet d'isoler des produits corticotropes de plus en plus spécifiques, avec EVANS, SIMPSON, LI... HENCH, KENDALL, GROLLMAN... les frères SAYERS mettent au point l'étude des stéroïdes cortico-surrénaux.

En 1947, HILLS, FORSHAM, FINCH, au trente-neuvième Congrès d'Atlantic City, utilisent l'A. C. T. H; les composés F. et A. en injections chez l'homme. Ils observent une éosinopénie importante, une lymphopénie et une polynucléose neutrophile.

En 1948, THORN, FORSHAM, HILLS, PRUNTY, RECENT précisent cette étude et mettent l'accent sur la fidélité de l'effet éosinopéniant.

Ils proposent la numération des P. E. avant et 4 heures après une injection d'A. C. T. H. comme test d'exploration cortico-surrénal ; ce qui constitue le test de THORN n° 1. L'adrénaline a été trouvée par ces auteurs reproduire le même phénomène, ce qui leur a suggéré un test d'exploration hypophyso-surrénal, l'adrénaline n'étant probablement pas capable d'une action directe sur le cortex surrénal suffisante pour expliquer l'intensité de la diminution des P. E. Cette épreuve à l'adrénaline constitue le test de THORN n° 2.

PREMIERE PARTIE

FONDEMENTS DE L'EPREUVE DE THORN

BASES PHYSIOLOGIQUES

Pour fonder le test de THORN, il faut procéder selon la méthode physiologique classique et ses habituelles démarches expérimentales.

Nous exposerons successivement les variations diurnes normalement observées du taux des P. E. ; leur comportement sous l'influence des extraits totaux, des dérivés stéroïdes isolés de la cortico-surrénale et de l'hormone corticotrope antéhypophysaire.

Variations du nycthémère :

Le cycle nycthéméral des polynucléaires et des lymphocytes du sang, en rapport avec la digestion et l'état de veille, est connu depuis longtemps (HAYEM, NAEGELE, WINTRAUBE).

La leucocytose augmente progressivement dans la journée, partant d'un minimum matinal pour atteindre un maximum vespéral (SABIN et SCHOW, TURCK).

Cette donnée a été confirmée dernièrement par l'étude statistique satisfaisante de VRIÈS et HERBERT aux U. S. A., qui trouvent une augmentation légère du nombre de globules blancs entre 10 et 20 heures.

Les polynucléaires augmentent dans des proportions relativement importantes. Les lymphocytes, après une baisse légère mais constante entre midi et quatorze heures, augmentent de nombre en fin d'après-midi. Les poly-éosino, dans le même laps de temps, voient leur taux s'élever selon une droite de plus ou moins faible pente avec une fois sur quatre un léger fléchissement à quatorze heures. L'augmentation moyenne que nous avons calculée à partir des chiffres donnés par ces auteurs est de l'ordre de 44 % ; ce qui paraît tout de même assez important. Il faut noter que VRIES et COLL, pour éviter l'effet parasite de l'émotion due à la vénipuncture, ont réparti leurs numérations sur un certain nombre de jours, ne faisant chaque jour qu'un seul prélèvement sanguin. C'est peut-être pour n'avoir pas observé cette précaution que certains auteurs observent généralement un fléchissement du nombre des P. E. entre 8 heures et midi de l'ordre de 10 à 20 %. Nous aurons ultérieurement à revenir sur le problème de l'influence de l'émotion dans la sécrétion des corticoïdes.

Chez la souris, SPIES et MEYER ont essayé de déterminer la variation diurne du taux des P. E. Ils se sont heurtés à l'extrême sensibilité de ces animaux aux petites agressions. Ils obtiennent en effet une éosinopé-

nie de l'ordre de 90 % du chiffre initial quatre heures après la première numération et la minime hémorragie ainsi provoquée.

Il ressort en tout cas d'une étude critique des documents consultés à ce sujet que la baisse du nombre des P. E. chez l'homme n'excède jamais spontanément 30 % du chiffre initial et que le plus souvent toutes choses égales, il est observé une augmentation proportionnelle au temps avec un maximum vespéral. L'importance de cette notion apparaît nettement si l'on se rappelle que nous aurons à mesurer des diminutions du nombre des P. E.

L'explication de ces variations nycthémérales se trouve sans doute dans le fait d'un passage, le matin, du sommeil à l'état de veille. La mise en activité du système sympathique remplace alors la classique prépondérance vagale nocturne et s'accompagne d'une activité accrue du système hypophyso-surrénalien. Son épuisement relatif, en fin d'après-midi, se traduirait par une augmentation des P. E. et des lymphocytes comme le pensent COSTES et COLL. Mais peut-être est-ce aussi l'augmentation de l'activité hémopoïétique et sa prépondérance sur l'activité lytique imputée à la cortico-surrénale qui en est responsable.

Actions de la cortine extractive sur les P. E. :

1° L'étude du comportement des leucocytes « *in vitro* » en présence d'extraits corticaux n'a été que partiellement exécutée. Elle porte essentiellement sur les lymphocytes plus accessibles à une expérimentation qui demeure délicate dans sa technique et incertaine dans ses résultats. (DOUGHERTY et WHITE ; HECHTER et JOHNSON).

Les modifications histologiques que provoque la perfusion d'une rate isolée de lapin avec du sang contenant des corticoides (sauf de D. O. C. A.) ont suggéré en 1945 à HEILMAN que « la dégénérescence des petits et moyens lymphocytes dans les zones de passage lymphatique » était rapportable à l'action directe de ces hormones. Les mêmes constatations auraient été faites par cet auteur sur des cultures de tissu en présence d'oxystéroïdes. A la lumière des expériences de DOUGHERTY et COLL., HECHTER et COLL., il apparaît que la cortine entraîne une lymphocytolyse *in vitro*.

Cette action ne se produit qu'en présence « de tissu lymphoïde homogénéisé », ce qui fait incriminer un mécanisme complexe avec l'intervention d'un « co-factor » (HECHTER). Du même coup est écartée l'hypothèse d'une action lytique directe, purement pharmacodynamique.

La lympholyse est absente en effet aussi bien dans le sang total que dans le sérum sanguin ou encore dans une solution tamponnée.

Ce co-factor est-il de nature enzymatique ?

La chaleur et le froid le détruiraient et il se trouverait associé à la fraction du tissu homogénéisé que les auteurs appellent « light lipoid ». Mais ce qui complique singulièrement les choses, il existerait un deuxième « co-factor » thermostable lymphocytolytique directement dans une certaine mesure. Les auteurs se demandent en définitive s'il ne s'agit pas

là d'un artéfact. Notons cependant que le faceteur thermolabile incriminé n'est pas spécifique du tissu lymphoïde, puisqu'on peut potentialiser la lymphocytolyse par de la bouillie de matière cérébrale dont le co-facteur thermostable serait absent. SHRECK, dans une communication orale à HECHTER, aurait observé que la cortine seule perméabiliserait les lymphocytes à l'éosine en solution dans du liquide de tyrode, sans provoquer de lyse. Le mécanisme de la destruction des lymphocytes se ferait d'abord par troubles de la perméabilité cellulaire, puis condensation nucléaire, désintégration du cytoplasme et lyse. Elle serait accélérée par les facteurs mécaniques tels que l'agitation (FRIEDMAN, YALE).

Il est remarquable, d'autre part, qu'aucun des « dix stéroïdes cristallisés étudiés ne reproduisent les résultats obtenus avec la cortine ».

Les composés A et E en particulier sont totalement inactifs. L'oestradiol, par contre, est lymphocytolytique en l'absence de co-facteur par action probablement directe. Cette propriété est conservée avec le tissu lymphoïde homogénéisé. Il y a alors perméabilité de ces cellules à l'éosine-tyrode. L'éthyl-testotérone et l'hydro-oxy-progestérone sont actifs contre les lymphocytes dans le sérum, mais inactifs en présence de co-facteur. Cette étude, qui est encore loin d'être au point, n'est malheureusement pas encore applicable aux P. E. Toutefois, la similitude de comportement des P. E. et des lymphocytes nous permettra d'en retenir deux faits importants, qui demandent plus ample confirmation :

1° La cortine d'extraction modifie la perméabilité de la membrane cyto-plasmique de certains leucocytes, mais n'est pas lytique elle-même ;

2° La lymphocytolyse semble exiger pour se produire l'intervention d'un facteur associé qui se trouverait dans ce que les auteurs ont appelé avec quelque ambiguïté la portion « light lipoid » du tissu lymphoïde homogénéisé.

*
**

2° « In vivo », l'injection de cortine d'extraction provoque chez le rat, le lapin et la souris une augmentation des polynucléaires neutrophiles, une diminution des lymphocytes (DOUGHERTY et COLL) et des éosinophiles dans les heures qui suivent, avec retour à la normale en 6 à 10 heures.

Cette observation fondamentale a été confirmée en France par NETTER et MATHÉ, ASCHKENASY et COLL.

Dans le temps, cette action est un peu plus précoce qu'avec la stimuline hypophysaire.

Sur des animaux surrénalectomisés, les résultats sont exactement superposables à ceux observés sur des animaux intacts. Au cours d'une série d'expériences précises, SPIES et MEYER ont observé sur des souris surrénalectomisées, maintenues en vie par l'adjonction à leur eau de boisson de 1 % de NaCl, une éosinopénie de l'ordre de 95 % du nombre initial à l'injection de cortine,

TABLEAU DES VARIATIONS MOYENNES

	Heures après injections						
	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.	6 h.	9 h.	12 h.
Pourcentage de chute...	— 55 %	— 95 %	— 81 %	— 95 %	— 82 %	+ 4 %	+ 10 %

N. B. — Le taux des P. E. douze heures après l'injection de cortine est monté au delà du taux initial.

Après splénectomie, le phénomène est observé identique dans son expression hématologique, bien que la rate soit un récepteur sensible à l'action lymphocytolytique de la cortine (SPIES et Coll. et ASCHENASY).

La sensibilité des P. E. aux doses croissantes de cortine se révèle à partir d'un seuil situé pour la souris surrénalectomisée autour de 2 millièmes de cm³ d'une solution huileuse d'extraits corticaux. Avec cette dose, la chute des P. E. est de 55 % en quatre heures, tandis qu'en huit heures, il est observé une augmentation de 90 % du taux initial.

VARIATIONS POUR DES DOSES CROISSANTES DE CORTINE

5	de cm ³	Augmentation progressive des P. E. + 160% à la huitième heure
10.000		
2	de cm ³	Chute de 55 % à la quatrième heure + 90 % à la huitième
1.000		
8	de cm ³	Chute — 90 % à la quatrième heure Chute — 20 % à la huitième
1.000		

La dose de 8/1.000 de cm³ paraît optima.

3° L'action hématologique de la cortine a été vérifiée *chez des hommes* porteurs de lymphosarcome. Bien que les doses employées soient très inférieures, par rapport au poids du sujet, à celles utilisées dans les expériences de laboratoire, le phénomène a été retrouvé (WHITE et Coll.).

Il faut donc retenir que la variation des P. E. se fait dans le même sens que les lymphocytes et qu'elle est d'une importance remarquable (90 %). Leur diminution est proportionnelle à la quantité de cortine injectée à partir d'un seuil pondéral très bas, tandis que les doses homéopathiques ont tendance à faire augmenter leur nombre.

Enfin, la chute éosinophilique se fait en l'absence de surrénales et la rate ne s'est pas avérée nécessaire au phénomène.

Il restait à déterminer la part respective dans le phénomène observé des trois variétés de stéroïdes surrénaux parmi les 28 actuellement chimiquement connus qui ont une activité rapportable à cette glande.

Action des Stéroïdes cortico-surrénaux :

La séparation des hormones cortico-surrénales en trois groupes, d'après leur rôle physiologique dominant, est maintenant presque classique :

1° Hormone de la circulation de l'eau et des électrolytes :
II désoxy-cortico-stérone (D. O. C. A.) ;

2° Hormones du métabolisme des glucides, protides et lipides :
les oxystéroïdes dont les composés A, B, E, F sont les plus physiologiquement définis ;

3° Fractions androgéniques plus discutées, elles seraient responsables de la sécrétion d'androgènes dans l'urine des femmes : les 17 cétostéroïdes.

I. — Androgènes :

Si le testotérone est lymphocytolytique, *in vitro*, par action probablement directe, *in vivo*, sous forme de propionate injecté à des souris surrénalectomisées, il ne donne aucune modification hématologique sensible. Avec 750 microgrammes, dose très forte proportionnellement au poids, il est observé une augmentation de P. E. de 26 % en moyenne à la quatrième heure et de 23 % encore à la huitième heure. (SPIES et Coll.).

— Chez l'homme.

THORN et ses Collaborateurs semblent être les seuls à avoir étudié l'action des androgènes sur les leucocytes en injection intraveineuse. Encore est-ce là une observation assez restreinte. Quoiqu'il en soit, leur conviction paraît établie que les lymphocytes et les P. E. ne subissent aucun changement notable. Il n'est pas possible de préciser s'il est retrouvé comme expérimentalement une augmentation de ces cellules. D'ailleurs, il apparaît que les androgènes jouent un rôle bien secondaire dans la fonction vitale de la glande surrénale, puisqu'ils ne protègent nullement des Addisoniens contre les poussées d'insuffisance surrénale aiguë (THORN). L'individualité des androgènes en tant que sécrétions surrénaliennes est encore controversée. Par oxydation de l'androstérone, MASON et SPRAGUE ont obtenu des 17-hydroxycortico-stéroïdes. Cette observation suggère que les 17-cétostéroïdes sont peut-être intégrés dans un cycle de dégradation des stéroïdes susceptibles d'entraîner une modification concomitante des potentialités physiologiques.

II. — La Desoxy-Corticostérone :

La D. O. C. A. « water and salt hormone » est bien connue par son action salvatrice dans la maladie d'Addison. Elle serait responsable par son excès de certaines maladies du collagène (SEYLE).

Il n'a pas été fait à notre connaissance d'études précises de l'action *in vitro* de la D. O. C. A. sur les leucocytes. Seul, G. DREYFUS et Coll., dans une communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris,

en 1950, rapporte que la D. O. C. A. associée à la vitamine C n'est pas responsable *in vitro* de lyse des éosinophiles.

1° Expérimentalement, l'action de l'injection de D.O.C.A. sur les lymphocytes n'a pas été trouvée identique par tous les auteurs. Certains n'observent pas de lymphopénie, même avec de fortes doses (DOUGHERTY et Coll., NETTER et MATHÉ). Par contre, CICCARNÒ et LARNUSSO (1946) signalent avec des doses croissantes de D.O.C.A. une augmentation du nombre des globules rouges, de l'hémoglobininémie, des poly neutro, et surtout des réticulocytes. Avec 0,2 milligramme, ils observent aussi une augmentation de la leucocytose de 25 à 66 %. AKERT et Coll., avec 10 milligrammes sur des jeunes rats albinos, trouvent de leur côté une action lympholytique ganglionnaire et sanguine qui débute trois heures après et se trouve maximum à la sixième heure.

Chez la souris surrénalectomisée et maintenue en vie par une boisson salée, l'injection d'une dose moyenne de D. O. C. A. n'est suivie d'aucune variation considérable des leucocytes. Avec 25 microgrammes, dose voisine du physiologique, la variation moyenne des P. E. est très voisine de 0 et n'excède pas les erreurs techniques (SPIES et MEYER). Mais, avec 150 gammas de D.O.C.A., les poly éosino circulant diminuent de 67 % de leur nombre initial, tandis que 8 heures après la chute des P. E. était encore de 67 %. De ces observations dont l'ensemble est assez contradictoire, il ressort qu'à fortes doses, la D.O.C.A. est capable de produire un effet lympho et éosino-péniant.

Peut-être faut-il raisonnablement invoquer l'action pharmacodynamique, cyto-toxique directe de la D.O.C.A. à fortes doses. Cette proposition est bien acceptable si l'on imagine une simple exagération de son action physiologique sur les électrolytes, l'imbibition hydrique, le Pli. On peut concevoir, en effet, une perturbation des échanges cytoplasmiques des cellules sanguines telle qu'il peut s'en suivre une action classique. A moins évidemment que la D.O.C.A., au cours de son catabolisme, passe par un stade stéroïde cytolytique.

A dose faible, par conséquent dans des conditions plus physiologiques, l'action cyto-toxique ne s'exerce probablement pas suffisamment pour modifier l'équilibre leucocytaire, tandis que les centres de la poïèse sanguine suffisent à corriger les variations qui peuvent survenir. On ne peut donc tenir la D.O.C.A. toutes choses égales pour responsable expé- qui auraient trouvé à l'injection intra-musculaire d'une solution huileuse une augmentation de l'éosinophilie.

2° Sur l'homme, l'injection de D.O.C.A. ne produit pas non plus de variations du taux de l'équilibre des leucocytes circulant. (Thorn et coll.). Tout au plus peuvent être discutés les résultats de certains auteurs qui auraient trouvé à l'injection intra-musculaire d'une solution huileuse

Ce fait permettrait, s'il était vérifié à certains tenants de la régulation de la fonction corticotrope-hypophysaire par le taux d'hormones cortico-surrénales circulant, d'alléguer la possibilité d'un freinage hypophysaire et secondairement surrénalien par la D.O.C.A. dans un processus comparable à l'effet obtenu par les oestrogènes.

THORN et Coll pensent que cette augmentation du nombre des P.E. « reflètent une réaction de sensibilisation à l'injection intra-musculaire des véhicules huileux ». Explication toute aussi acceptable que celle d'une intervention cortico-surrénalienne. G. DREYFUS et Coll, pratiquant des injections de D.O.C.A. (5 milligrammes) hydrosoluble associées à 1 gramme de vitamine C intra-veineuses, ont observé des changements de l'éosinophilie très variables.

On relève dans leurs résultats qui concernent pour la plupart des rhumatisants chroniques, 6 cas où la diminution se situe entre 21 et 57 % ; et 7 cas allant d'une chute de 17 % à une augmentation de 81 %. Ils éliminent dans leurs conclusions « la possibilité d'une participation cortico-surrénale ». De fait, l'association vitamine C et D.O.C.A., l'une étant facteur nécessaire au fonctionnement de la glande et l'autre produit de sécrétion, place l'interprétation dans des conditions beaucoup trop complexes. On pourra seulement noter qu'expérimentalement, les animaux surrénalectomisés ne présentent jamais d'augmentation des P.E., à la suite d'injection de D.O.C.A., tandis que chez l'animal et l'homme porteurs de surrénales normales, elle est souvent importante. Ce rapprochement permet de penser que si l'intervention de la cortico-surrénale n'est pas préremptoirement confirmée dans ce mécanisme d'augmentation des P. E., elle n'est pas pour autant infirmée. L'observation beaucoup trop restreinte de ce phénomène conduit à envisager l'intervention possible de cette hormone dans la régulation hypophyso-surrénalienne ; mais ce n'est là qu'une simple hypothèse qui mériterait d'être mieux objectivée.

Nous devons tenir pour certain en tout cas que la D.O.C.A. n'est pas responsable du phénomène éosinopéniant précédemment observé avec l'extrait total de cortico-surrénal.

III. — Le groupe des Oxystéroïdes :

Il est caractérisé chimiquement par la présence d'oxygènes sur le noyau stérol. Leur rôle est essentiellement métabolique sur les glucides, les protides et moins sûrement les lipides. Les plus connus sont le composé E. de KENDALL ou cortisone et les composés A, B, F.

a) L'injection à l'animal de cortico-stérone (composé B) et de 17 hydroxycorticostérone (composé F) de WINTERSTEINER, provoque une lymphopénie (DOUGHERTY et WHITE). La souris adrénalectomisée répond par une éosinopénie intense à l'injection des composés A et E (SPIES et MEYER). Des deux stéroïdes (11 dehydrocorticostérone, 17 hydroxyde hydrocorticostérone), le composé E est de loin le plus actif aux doses les plus petites :

1° trois gammas de composé E donnent en quatre heures une chute des P. E. de 96 %, et huit heures après une augmentation de 40 %, les auteurs pensent que les P. E. seraient sensibles à un gamma de cortisone.

2° 25 gammas de composé A donnent en quatre heures une chute

de 81 % et en 8 heures une augmentation de 54 % ; ce qui semble indiquer une activité à limite supérieure qui ne peut être dépassée.

Comme l'écrivent SPIES et MEYER, « les éosinophiles semblent être extrêmement sensibles aux oxytéroïdes tels que le composé E.

b) Chez l'homme, les effets éosinopénians des composés A et E sont moins évidents qu'expérimentalement, mais demeurent une certitude. A cet égard, le composé F semble avoir un pouvoir supérieur aux autres. Avec 20 milligrammes de celui-ci, il est observé une chute de 76 % des P. E. et de 53 % des lymphocytes, tandis que 50 milligrammes du composé A ne donnent qu'un changement minime (FORSHAM, HILLS, FINCH, 1947). A l'étude des premiers résultats obtenus par l'injection de cortisone chez des malades porteurs de polyarthrite chronique, il apparaît que cette hormone entraîne généralement une diminution des P. E. dépassant 50 % ; mais cette diminution ne reste pas immuablement la même. Elle pourrait, dans des conditions encore mal définies, revenir à la hauteur du taux initial. Le plus souvent cependant, le nombre des P. E. reste inférieur à 50 par mm³ (COSTE, 1951).

Les enfants réagissent à l'injection des oxystéroïdes d'une façon analogue aux adultes, bien que leur taux de P. E. soit généralement plus élevé (URIBE et Coll., 1950). On observe également une involution des tissus lymphoïdes et du thymus déjà remarquée expérimentalement par WHITE et DOUGHERTY. L'action des oxystéroïdes sur la leucocytose serait due, d'après THORN et Coll., à la présence d'oxygène dans leurs mollécules.

En définitive, il apparaît que chez l'animal, comme chez l'homme, les extraits totaux de glandes cortico-surrénales et plus précisément parmi ceux-là les oxystéroïdes sont responsables des phénomènes hématologiques observés. Le plus intense est la chute du nombre des P. E. Il est en effet possible dès maintenant de constater que l'action sur les lymphocytes est transitoire, peu intense, tandis que l'éosinopénie est l'effet le plus constant et qu'il se poursuit presque toujours tout au long de l'administration de ces hormones (THORN et Coll., COSTE et Coll.). D'autre part, les effets hématologiques expérimentaux concordent avec les observations faites en clinique humaine.

Nous avons vu qu'elle est l'hormone responsable de l'éosinopénie, nous allons, nous élevant pour ainsi dire d'un étage dans l'exploration des relations physiologiques entre les corticoïdes et les P. E., examiner l'incidence hématologique de l'A.C.T.H.

Action de l'A. C. T. H. :

Cette hormone est le stimulant physiologique du cortex surrénal. Sa constitution chimique demeure obscure.

La propriété hormonale paraîtrait liée à une fraction peptidique des extraits protidiques de l'hypophyse antérieure (MORRIS).

La nécessité de procéder à partir de l'hypophyse animale à son extraction explique son prix élevé et sa rareté.

1° Cette stimuline semblerait avoir un certain pouvoir de contrôle sur la maturité et la capacité de mitoses (mitogénèse) des lymphocytes (ROBERTSON) elle serait capable de dissoudre le cytoplasme des lymphocytes en laissant le noyau intact in vivo. DOUGHERTY l'aurait vérifié histologiquement (1946).

Peut-on incriminer une action cyto-toxique directe de l'adrénocortico-trophine hormone ?

Il ne semble pas possible de répondre par l'affirmative ; On peut tout au plus penser que l'A. C. T. H. ne dirige pas qu'un seul mais plusieurs des facteurs « responsables du maintien ou de la destruction de l'intégrité structurale des lymphocytes » (HECHTER et JOHNSON).

Les premiers résultats expérimentaux observés de l'action hématologique de cette hormone portent surtout sur les variations lymphocytaires et polynucléaires neutrophiles. En 1944, DOUGHERTY et Coll. ont montré dans une série d'expériences sur la souris, le rat, le lapin et l'homme que l'A. C. T. H. en injections parentérales entraînait une diminution de la lymphocytose et une augmentation de la polynucléose neutrophile. En un premier temps il avait été vérifié que cette hormone agissait bien sur la cortico-surrénale des animaux témoins par la constitution d'une baisse de la teneur en cholestérol et en acide ascorbique parallèlement à une augmentation de volume. (Les Frères SAYERS, WHITE et LONG, FRY).

Puis chez la souris hypophysectomisée, il fut constaté que l'A.C.T.H. amenait une chute lymphocytaire (DOUGHERTY et WHITE). Les auteurs ont éliminé d'autre part la possibilité d'une action non spécifique rapportable à la fraction protéique de l'extrait hypophysaire. Ils ont pratiqué à cet effet une contre épreuve avec des gamma-globulines humaines en injections qui se sont montrées incapables de modifier considérablement les taux leucocytaires (du moins dans les limites de variations que les auteurs s'étaient posées conventionnellement et qui tiennent à la technique).

Une preuve que l'A.C.T.H. exerce son action éosinolytique par l'intermédiaire de la cortico-surrénale est fournie par le fait que si elle est injectée à des animaux surrénalectomisés, les modifications habituelles ne sont plus observées. De plus, si l'on injecte de l'A.C.T.H. à des animaux porteurs d'une implantation de surrénales dans le thymus ou la rate, il apparaît histologiquement une atrophie lymphoïde locale (BONZE et FIELDMAN). Nous n'avons pas pu relever dans la littérature d'études expérimentales précises de la modification du nombre des P.E. avec l'A. C.T.H. Il est probable que la rareté du produit est une des principales raisons de cette lacune, sans grande importance en fait, puisque cette étude a été faite sur l'homme.

2° Chez ce dernier, les stigmates biologiques habituels de l'exaltation de toutes les fonctions cortico-surréaliennes se retrouvent après injections d'A.C.T.H. Ce sont entre autres, une augmentation de l'élimination des 17-cétostéroïdes et des cortico-stéroïdes, une alcalose sanguine, un catabolisme azoté exagéré, une rétention hydro-saline.

L'étude des modifications hématologiques consécutives à la stimulation surrénale par l'A.C.T.H. chez l'homme a été faite avec une précision et une rigueur satisfaisantes par THORN et Coll et de nombreux autres auteurs. L'injection intra-musculaire à des sujets normaux de 25 mmgrs d'A.C.T.H. entraîne régulièrement une diminution progressive et très importante du taux des P.E. Le nombre des lymphocytes est aussi trouvé diminué, mais en proportion moindre, tandis que les poly-neutro augmentent de nombre. La détermination dans les urines avant et quatre heures après l'injection, du rapport acide urique urinaire sur créatinine-urée, montre normalement une augmentation de 50 %. Elle s'est révélée peu commode et variable de l'avis quasi-unanime. Chez l'enfant en bas-âge, il n'a pas été trouvé d'augmentation de ce rapport (READ et Coll.).

« A moins que le niveau de l'éosinophilie initial soit relativement d'un ordre élevé, le pourcentage de la chute des P.E. consécutive à l'administration d'A.C.T.H. fait preuve d'une remarquable constance » (THORN).

Les enfants et les nouveaux-nés réagissent comme l'adulte par une éosinopénie à l'injection d'une dose inférieure à 4,8 mmgrs. Elle est de l'ordre de 40 à 50 % à la quatrième heure (READ, VENNING et RIPSTEIN 1950).

L'injection intra-veineuse d'A.C.T.H. à des sujets normaux entraîne un léger frisson avec mouvements fébriles, une élévation du Ph. sanguin, une distribution électrophorétique des protéines sanguines inchangées, et une tension artérielle qui ne varie pas (SAYERS 1949). Au point de vue hématologique, les effets habituels sont observés et en particulier le taux des P.E. passe par un minimum qui se situe entre la troisième et la sixième heure. Elle passe dans un exemple que nous empruntons à ces auteurs de 200 à 11 au millimètre cube à la sixième heure. Des doses croissantes d'A.C.T.H. parentérale entraînent des résultats superposables aux précédents. Nous empruntons aux travaux de HERBERT et de VRIES des exemples du tableau ci-dessous.

Dose A.C.T.H. intra-musculaire	Taux d. P.E.	
	avant	après 4 h.
40 milligrammes	115	12
100 milligrammes	149	6
200 milligrammes	103	4

Dans le cas d'une injection de 200 milligrammes répartis sur quelques heures, l'éosinopénie se prolonge jusque vers la douzième heure pour remonter au taux initial en 24 heures. Avec 420 milligrammes répartis sur la journée, l'éosinopénie se situe entre 80 et 100 % du taux initial de la quatrième à la 24^{me} heure après l'injection.

De telles variations aussi prolongées dans le temps, ne sont jamais observées pour les autres leucocytes.

HERBERT et VRIES sont naturellement conduits à conclure que les P.E. sont les leucocytes les plus sensibles à la quantité d'A.C.T.H., injectée et que l'action éosinopéniant se prolonge dans le temps proportionnellement à la quantité employée. Ces données dans l'ensemble ont été confirmées par tous les auteurs qui ont eu l'occasion de se servir d'A.C.T.H. chez des hommes à surrénales saines? Nous citerons en France les observations de COSTE et DELBARRE, qui ont utilisé une A.C.T.H. de leur fabrication (1950), en Italie, celle de TRONCHETTI et ROSSI (1950).

La seule exception que trouverait THORN et Coll. à la constance du processus éosinopéniant, serait le cas des hyperéosinophilies allergiques. Ils écrivent notamment que dans ce cas la chute des P.E. « peut être tout à fait minime en l'absence de quelque autre stigmate d'une diminution de la réponse cortico-surrénale ».

Cette exception n'est pas sans nous surprendre et demeure à priori très mystérieuse. Ne vient-on pas de proposer l'A.C.T.H. comme thérapeutique dans bon nombre de maladies allergiques, en particulier l'état de mal asthmatique (COSTE et Coll. qui ont observé en France les premiers résultats de ce traitement, signalent l'apparition d'une éosinopénie dès la quatrième heure).

Nous aurons l'occasion de revenir plus loin sur ce problème, à propos de l'éosinopénie que nous avons observé au cours de test de THORN, chez des malades porteurs de parasitoses. Pour l'instant, même en admettant cette exception, un fait se dégage, jamais contredit : l'ampleur et la constance de l'effet éosinopéniant de l'injection d'A.C.T.H. chez l'homme normal à tel point que THORN et Coll. ont pu établir que la chute moyenne de 50 % de P.E. produite par 5 milligrammes de cette hormone (ARMOUR) parentérale correspond normalement à celle que produirait 2 milligrammes de composé F cristallisé intra-veineux. Evidemment, il est fait abstraction d'un certain nombre de réactions individuelles, ces imprépondérables qui font toute la difficulté de la physiologie, éliminent pour encore longtemps l'équation mathématique de la biologie. Nous pourrions donc tenir pour valable que l'hormone corticotrope reproduit en injections une éosinopénie semblable à celle que produisent les corticoïdes.

La clinique nous fournira une preuve supplémentaire de ce que la glande surrénale est un intermédiaire nécessaire à cette action, car le comportement hématologique à l'injection d'A.C.T.H. de sujets porteurs d'insuffisance surrénale chronique, nous donnera non seulement l'assurance que l'action éosinopéniant n'est pas pharmaco-dynamique, mais encore, qu'elle nécessite une intégrité surrénalienne.

Nous aborderons ainsi une étude physio-pathologique du plus haut intérêt.

BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES

L'Etude physiopathologique de la maladie d'ADDISON et de la maladie de CUSHING a montré qu'elles sont, l'une typiquement un hypocorticisme chronique et l'autre un hypercorticisme.

L'action de l'injection d'A.C.T.H., dans ces cas et son incidence leucocytaire, sera d'un enseignement de grande valeur, car sera ainsi permise la transposition à la clinique humaine des données expérimentales. Le comportement leucocytaire, sous l'influence des agressions (STRESS) nous amènera ensuite à envisager l'éosinopénie due à la sécrétion provoquée d'hormone corticotrope par des stimulants non spécifiques du système hypophyso-surrénalien.

L'hypocorticisme : maladie d'ADDISON :

Caractérisée anatomiquement le plus souvent par une atteinte tuberculeuse plus ou moins caséuse ou fibrosée des glandes surrénales, cette maladie entraîne un tableau clinique et biologique d'insuffisance surrénale chronique. A priori, si l'A.C.T.H. n'agit pas directement sur la teneur en P.E. du sang, mais bien par l'intermédiaire de la cortico-surrénale, l'éosinopénie doit alors manquer à l'injection d'épreuve de cette hormone.

Les oxystéroïdes devraient par contre, fournir la contre-épreuve rétablissant le phénomène hématologique.

Si l'injection de composé A à ces malades, par voie veineuse ou intra-musculaire ne provoque pas d'effets significatifs sur le nombre des P.E., celle du composé E donne une chute de 20 à 50 % (THORN).

Le composé F, plus actif provoque une chute de 76 % (FORSHAM), ce qui corrobore sans être complètement superposable; les faits expérimentaux que nous avons précédemment étudiés.

Des malades souffrant d'une maladie d'ADDISON, auxquels sont injectés 25 milligrammes d'A.C.T.H. intra-musculaires, ne voient pas s'améliorer leur balance hydrosaline, ni la cétostéroïd-urie (THORN et Coll.). La numération des P.E. ne montre « aucun changement significatif », pas plus d'ailleurs que celle des autres éléments figurés du sang. Ces observations ont été retrouvées par de nombreux auteurs. Dernièrement en France, COSTE et Coll. ont même rapporté une augmentation de 15 % du taux initial. L'A.C.T.H. n'est donc pas responsable, chez l'homme, de l'éosinopénie hormonale par action directe. Il lui faut, pour être active, une glande cortico-surrénale capable de répondre à son action excitatrice spécifique. De là, à proposer l'injection à titre d'épreuve d'hormone corticotrope en cas de soupçon clinique d'insuffisance surrénale chronique et de suivre par une numération des P.E. avant et quatre heures après la variation de leur nombre dans le sang, il n'y avait qu'un pas.

Si la réponse éosinopénique se produit, la maladie d'Addison pourrait être péremptoirement infirmée. L'absence de réponse ne sera, par contre, nullement une preuve suffisante pour faire le diagnostic, car

dans certaines circonstances que nous rencontrerons bientôt, il existe des insuffisances surrénales toutes passagères qui n'engagent aucunement l'avenir fonctionnel de la glande.

La question se pose naturellement de savoir pourquoi l'action surrénalienne étant exclue peu ou prou dans la maladie d'Addison, il n'est pas observé habituellement une hyperéosinophilie au cours de cette maladie.

On sait que les animaux surrénalectomisés et maintenus en vie par une boisson salée présentent une élévation de l'éosinophilie très transitoire après l'opération et rapidement une stabilisation à un niveau sensiblement normal. THORN et Coll. pensent que le taux des P. E. alors constaté est le reflet de l'activité de base de la moelle osseuse. Le mécanisme « de régulation fine » du taux des P. E. se trouverait être d'origine cortico-surrénalienne.

Si l'insuffisance surrénalienne chronique vérifie les données expérimentales obtenues après adrénalectomie, il n'est pratiquement pas possible de créer en laboratoire d'hypercorticismes évoluant pour leur propre compte. Or, la clinique nous en offre de magnifiques exemples avec les syndromes de CUSHING.

L'hypercorticisme de « CUSHING » ;

Le tableau clinique du syndrome de CUSHING est dominé par une obésité facio-tronculaire, des troubles génitaux, de l'hypertension artérielle et de l'hirsutisme, au point de vue biologique, par de la polyglobulie, quelquefois une tendance hémorragique. BALZE, REIFFENSTEIN, ALBRIGHT insistent sur une augmentation des poly neutro et une lymphopénie. La glycémie est élevée et il existe un état de décalcification qui peut atteindre l'ostéo-porose (on sait que les corticoïdes augmentent la calci-urie). Tous ces symptômes sont presque exclusivement sous la dépendance d'un hypercorticisme primitif ou bien secondaire à un hyperpituitarisme.

THORN et Coll. mettent dans leurs travaux l'accent sur l'éosinopénie qu'ils observent dans cette maladie. Ils la considèrent comme « un critère diagnostique valable ». Ceci est bien d'accord avec ce que nous savons de l'action des corticoïdes sur les P. E. Une ablation de surrénales tumorales (subtotale) amène une augmentation des lymphocytes de 12 à 21 % (KEEPLER et Coll).

L'irradiation par les rayons X à titre thérapeutique de l'hypophyse d'un malade souffrant d'un syndrome de CUSHING ramène le nombre des P. E. de 4 au mm³ à 47 en un mois et au chiffre normal de 101 au 9^e mois. La tension artérielle évolue parallèlement et passe de 22/13 à 14/9 (THORN).

On pourrait s'étonner de ce que le retour à la normale de l'éosinophilie se fasse aussi lentement alors que, en contraste, l'injection d'A. C. T. H. produit en quatre heures une diminution spectaculaire chez un sujet

normal. Il convient de ne pas oublier en l'occurrence que l'irradiation hypophysaire est techniquement très difficile, peu précise, qu'elle réclame une grande prudence et n'agit que très lentement. THORN et Coll. considèrent ce lent retour à la normale des P. E. comme une preuve de plus « de l'extrême sensibilité » de ces cellules à l'activité cortico-surrénale.

L'injection de 25 milligrammes d'A.C.T.H. au même malade avant la radiothérapie avait entraîné une chute des P. E. de 100 %, ce qui montre l'existence d'une réserve de corticoïdes suffisante (THORN, LEWIS, LAWSON et WOLKINS).

Nous noterons, pour terminer, que dans l'hypopituitarisme clinique THORN a vérifié tout dernièrement que l'injection d'A. C. T. H. avait une action sur l'éosinophilie des sujets et sur les signes cliniques. Cette hormone entre ainsi dans le domaine thérapeutique des cachexies de SIMMONDS, des syndromes de SHEEHAN, etc...

COMPOTEMENT DES EOSINO, AU COURS DE L'AGRESSION LES STIMULANTS NON SPECIFIQUES

1) L'agression :

La disparition des polynucléaires éosinophiles de la formule sanguine pendant la période aiguë des maladies infectieuses et des intoxications contrastant avec leur élévation souvent au-dessus de la normale à la période post-critique pendant la convalescence est connue depuis fort longtemps. Mais la liaison entre cette observation clinique courante et l'état fonctionnel du couple hypophyso-surrénalien n'était pas soupçonnée. C'est à la suite de l'étude du syndrome général d'adaptation de SEYLE que cette notion s'est précisée. Dernièrement, THORN et Coll. ont repris la question à l'aide d'une technique plus précise. Lorsque les sujets normaux du point de vue hypophyso-surrénalien subissent une « douleur sévère », traumatisme, infection, il est « couramment observé une diminution du nombre des P. E. circulant à un niveau inférieur à 50 par mm³ » au compte direct.

Nous empruntons à ces auteurs les exemples suivants :

« Pyrogénic réaction »	5 au mm ³
Occlusion des coronaires	16 au mm ³
Occlusion des coronaires	4 au mm ³
Cachexie hépatique, coma	4 au mm ³
Anorexie nerveuse terminale	0 au mm ³
Bronchopneumonie	96 au mm ³
Suppuration des parotides	250 au mm ³
Infection respiratoire	100 au mm ³

Nous voyons que ce sont surtout des maladies où le pronostic vital est engagé qui montrent le taux des P. E. le plus bas. Il apparaît aussi que les maladies à tendance chronique montrent un taux normal, sauf à la période terminale.

Expérimentalement, DEROBERT, au cours de recherches sur le coup de chaleur, avait observé à la mort des animaux une absence de P. E. dans le sang circulant.

SELYE, dans le but de codifier les modalités des réactions d'adaptation, emploie divers types d'agression (STRESS) : le froid, le travail musculaire, le jeûne, les traumatismes, l'injection de colchicine. Il observe déjà une diminution des P. E. dans les premières heures du syndrome d'alarme, puis une augmentation qui semble correspondre au stade d'adaptation. Mais il insiste surtout sur l'augmentation des P. N. et la diminution des lymphocytes à la phase de « contre-choc ». Parallèlement, tous les critères biologiques d'hypersécrétion surrénalienne sont observés.

Le simple prélèvement de sang, provoque chez la souris, une chute de P.E. intense de l'ordre de 80 à 90 % (SPIES et COLL., GABRILOVE). Une piqûre du péritoine de ces animaux donne une disparition totale des P.E. du sang (COSTE et COLL.).

Tableau des changements moyens des P.E. chez la souris, sous l'influence d'une minime agression, d'après SPIES et MEYER.

Heures après							
STRESS	1/2 h.	1 h.	2 h.	4 h.	8 h.	10 h.	16 h.
Pourcentage de variation.	— 5 %	— 40 %	— 49 %	— 83 %	— 1 %	+ 47 %	+ 9 %

Le signe — indique une diminution, le signe + une augmentation, par rapport au nombre initial.

L'action de plusieurs Stresses successifs est cumulative et aboutit à une réponse éosinopéniant proportionnelle en durée à leur intensité, à moins qu'ils ne provoquent la mort plus précocement. On peut donc admettre chez les animaux normaux qu'« un stress moyen produit une diminution importante du nombre des P.E. circulant ; celui-ci remonte à son taux normal dans une période de 8 heures », puis s'élève jusqu'à plus de 50 % au-dessus du niveau initial pour enfin retomber à la normale à la seizième heure. (SPIES et MEYER). La courbe des divers pourcentages en fonction du temps, se développe sensiblement selon une sinusoïde.

La souris surrénalectomisée maintenue en vie par une boisson salée qui subit une agression de moyenne intensité voit son taux des P.E. augmenter de 58 % à la quatrième heure. La restitution de cortine à dose faible fait réapparaître le phénomène habituel. Ce fait a été vérifié en ce qui concerne la lymphopénie (HERLANT 1950).

L'hypophysectomie supprime l'action déplétive des agressions sur la teneur en acide ascorbique et cholestérol de la cortico-surrénale, ainsi que l'augmentation de volume de cette glande (SAYERS). Au point de

vue hématologique, elle supprime et même inverse l'effet lymphopéniant, et éosinopéniant tandis que l'A.C.T.H. le rétablit (COLFER, DEGROOT, HARRIS...).

L'agression est donc d'action superposable à celle du stimulant spécifique de la surrénale, mais ici, l'intégrité de l'hypophyse se montre nécessaire à la production de la variation hématologique. On peut donc considérer expérimentalement les agressions comme des stimulants non spécifiques du système hypophyso-surrénalien s'objectivant magistralement par une éosinopénie.

Chez l'homme, un des types d'agression les plus purs est fourni par l'intervention chirurgicale qui donne ainsi l'occasion de vérifier les données expérimentales.

ROCHE, THORN et Coll. (1950) ont étudié les variations du taux des éosinophiles circulant avant, pendant et après une intervention importante. Ils observent régulièrement une diminution voisine ou égale à 100 %, 4 à 7 heures après l'incision. Nous empruntons à ces auteurs les variations et les pourcentages du tableau ci-dessous :

Heures et Anesthé- sies	2 h. après incision	2 h. 1/2 après incision	3 h. 1/2 après incision	5 h. 1/2 après incision	7 h. après incision	3e jour après incision	10e jour après incision
Nombre de P.E. au mm ³	60	110	40	25	20	0	
Pourcen- de variation	0 %			— 86 %	— 100 %	+ 70 %	+ 80 %

Les auteurs notent que pendant l'anesthésie, le taux des P.E. double de nombre, puis à partir de l'incision descendant lentement jusqu'à un minimum voisin de 0 entre la quatrième et la septième heure, pour remonter à plus de 80 % du niveau initial au dixième jour. A noter entre le deuxième et le quatrième jour une flèche éosinophilique qui coïncide avec une amélioration clinique (ROCHE, THORN et Coll.).

Les auteurs rapportent, d'autre part, une série d'observations qui méritent d'être examinées en raison de leur importance théorique et pratique.

a) Une malade, 16 heures après une colostomie avait un taux de P.E. normal. On assiste alors à l'installation d'une maladie post-opératoire irréductible. A l'autopsie il est trouvé une tuberculose surrénale bilatérale.

b) Une malade porteuse de stigmates d'insuffisance pituitaire est trouvée après une laparotomie avec un taux élevé de P.E. On/en rapprochera l'hyperéosinophilie survenant chez l'animal hypophyoprive soumis à une intervention grave.

c) Une malade atteinte d'un syndrome de Cushing traitée par les rayons X pendant 9 mois et porteuse d'un taux de P.E. subnormal, subit une hystérectomie. Après l'opération il est observé un nombre normal de P.E. Or l'injection de 25 milligrammes d'A.C.T.H. ne provoque à ce moment-là qu'une chute de 45 %. Il y aurait dans ce cas épuisement relatif et momentané des réserves corticoïdes, et l'épreuve semble bien par l'intensité de la réponse mesurer la quantité d'oxystéroïdes disponibles de la glande.

De ces observations dont l'intérêt n'est pas niable, il peut être retenu que les P.E. suivent fidèlement dans leurs variations la sécrétion de corticoïde. Que celle-ci vienne à manquer, le taux se trouvera anormalement élevé après une agression importante et l'on sera en droit de soupçonner une insuffisance surrénale chronique ou seulement transitoire et de prévoir ainsi un choc irréductible. Les auteurs ouvrent par là la porte de la chirurgie aux thérapeutiques de substitution hormonale.

On citera pour mémoire divers types d'agression éosinopénisante généralement employés à titre diagnostique ou thérapeutique ; ce sont l'encéphalographie gazeuse (DEGENNE et Coll., LEROUBOULET et BENDA), l'électrochoc (AETSHILE et Coll., KERSLEY et Coll.).

Chez l'enfant, l'action des stressés est identique dans son expression hématologique à celle de l'adulte.

Malgré un taux normalement élevé des P.E. une agression est suivie d'éosinopénie. S'il s'agit d'un nouveau-né, le nombre tombera autour de 50 à 100 au mm³ ; s'il s'agit d'un enfant jeune entre 0 et 50 au mm³ (URIBE et Coll. 1950).

Cependant l'agression chirurgicale est encore trop extra-physiologique et il est possible de se rapprocher de conditions moins anormales. La grossesse qui peut être considérée du point de vue endocrinologique comme un état hyperhormonal et même d'hypercorticoticisme, entraîne une augmentation de la leucocytose tandis que les P.E. et les lymphocytes diminuent parallèlement et progressivement jusqu'au terme (DAVIS, HURIT 1949). On sait qu'elle s'accompagne par ailleurs d'une augmentation des II-oxystéroïdes, surtout au 6ème mois et de l'apparition des vergetures. (J. WEILL et Mme BERNFELD).

Malgré que l'hématopoïèse soit sûrement stimulée par l'état de grossesse, l'éosinopénie est bien en faveur d'un hypercorticisme. Le phénomène hématologique rend encore plus vraisemblable la notion d'hypercorticisme. On en rapprochera certains cas d'anémie de la grossesse d'une part, et d'autre part l'amélioration passagère de l'asthme et des arthrites chroniques en cours de gestation. Il est vraisemblable de penser que l'hypercorticisme de la grossesse trouve son « primum movens » dans les modifications hypophysaires et métaboliques plus que dans un état d'agression. Enfin, le début du travail coïncide avec une éosinopénie qui s'accroît pour atteindre au moment de l'expulsion un chiffre voisin de 0. L'accouchement s'identifie à une véritable agression et ainsi

s'explique peut-être le choc obstétrical parfois observé. (L'éclampsie puerpérale entraîne aussi bien une chute intense de l'éosinophilie).

Plus physiologique encore si l'on ose dire le jeûne s'il est poursuivi depuis la veille au soir jusqu'à 15 heures entraîne une chute des P.E. d'environ 30 % par rapport à une numération matinale. Elle semble rapportable à l'hypoglycémie (COSTE et Coll.). Le travail musculaire par son utilisation glucidique provoque aussi une éosinopénie hormonale. Ces faits laissent entrevoir le rôle majeur des facteurs métaboliques dans la stimulation hypophyso-surrénalienne.

Il est enfin d'un intérêt théorique primordial d'étudier l'incidence hématologique d'une agression sous anesthésie ainsi que les émotions et les états psychiques connexes. Ils vont tout naturellement poser le problème des facteurs nerveux psychiques du mécanisme de stimulation corticotrope.

a) *L'émotivité* : L'anxiété pré-opératoire. — Il ressort des travaux de ROCHE et Coll. que dans les jours qui précèdent une intervention chirurgicale, le nombre des P. E. baisse progressivement au fur et à mesure qu'approche le jour fixé. Les sujets choisis étaient indemnes de tout état infectieux susceptible de parasiter l'observation.

Nous savons, nous-même, chez un sujet particulièrement pusillanime qu'une simple vénipuncture à jeun entraînait quatre heures après une chute de 48 % du nombre des P. E. Ces constatations peuvent être rapportées à l'émotivité et à l'anxiété consécutives à la perspective opératoire.

L'anxiété peut grossièrement se définir comme une émotion subaiguë dont la cause n'est pas toujours présente à la conscience et même souvent refoulée de son théâtre, capable d'amener une modification des intégrations thymiques diencephaliques et par suite des fonctions végétatives. Causée par la représentation, ou la présence dans le subconscient, de la notion d'une atteinte imminente de l'être physique dans son intégrité, elle entraîne une réaction de défense avant l'heure, une « réaction d'alarme » décapitée. La phase de sidération que SELYE appelle phase de choc, est en effet supprimée tandis que d'emblée le sujet semble se trouver dans un état de contre-choc à minima qui s'objective ici entre autres par une éosinopénie.

L'anxiété pré-opératoire a une incidence facheuse bien connue des chirurgiens, qui obvient couramment à ses inconvénients par la pratique de modificateurs du système nerveux du type morphine. Il y a là une indication indéniable du rôle du système nerveux dans le mécanisme de l'éosinopénie hormonale. Les effets des anesthésiques vont nous en montrer d'une manière indirecte l'importance.

b) *L'anesthésie*. — Expérimentalement, le « pentobarbital » donné à titre anesthésique prévient la déplétion surrénale en acide ascorbique et en cholestérol à la suite d'une agression.

Par contre, l'adrénaline ou l'histamine font réapparaître le phénomène (SAYERS).

L'éther ne provoque pas d'autre part par elle-même d'éosinopénie chez le chien (THORN).

En chirurgie humaine, le « penthotal induced », continué s'il y a lieu à l'éther, a été utilisé dans les observations de ROCHE et Coll.

Quatre sujets soumis à de petites interventions type bronchoscopies ~~ne~~ présentent qu'une chute des P. E. peu importante de l'ordre de 24 %. Au cours d'une intervention plus grave, il est observé dans la première demi-heure sous anesthésie une augmentation des P. E., qui doublent généralement de nombre. La rachi-anesthésie, de son côté, retarde la réaction éosinopéniant pendant toute la durée de l'action anesthésique.

Les auteurs pensent que les anesthésiques bloquent la réponse anté-hypophysaire aux stimuli-opérateurs et que l'agression doit, pour se manifester dans ses conséquences métaboliques et hématologiques, forcer cette inhibition.

Celle-ci porte soit sur les effecteurs infaudibulo-tubériens, encore discutés (SELYE), soit sur l'influx centripète nociceptif, à point de départ autour de l'incision chirurgicale. Sans s'étendre sur le détail d'une discussion qui sort du cadre de ce travail, il est vraisemblable de penser que les deux jouent leur rôle. En effet, les anesthésiques généraux ont pour propriété de suspendre les fonctions corticales et sous-corticales, en particulier l'amplificateur thalamique et, dans doute, certains centres de la vie végétative sous-thalamique. Ils dépriment fortement par ailleurs les réflexes simples et les centres orthosympathiques sous-bulbaires. Seule persiste l'intégrité des automatismes bulbaires.

La rachi-anesthésie, de son côté, entraîne une section physiologique de la moelle.

Or, dans le cas d'anesthésie générale, la réponse éosinopénique est retardée, et dans le cas d'anesthésie rachidienne elle est supprimée pendant toute la durée de l'analgésie.

Il semble donc logique d'en conclure que le relai médullaire est le plus important de tous.

Si l'on en rapproche qu'au cours du choc traumatique expérimental, les manifestations tensionnelles sont supprimées par la destruction de la moelle (HERMANN et Coll.), que la moelle dorsale renferme dans la région sous-bulbaire des centres sympathiques adrénalino-sécréteurs et, enfin, que l'adrénaline rétablit la réponse éosinopéniant, on est amené à penser que cette dernière joue un rôle de tout premier plan dans le déclenchement corticotrope.

Aux facteurs nerveux indéniables, s'ajoute donc un facteur humoral au moins aussi important.

Il est actuellement admis par tous les biologistes que la sécrétion de l'hormone médullo-surrénale est sous la dépendance d'un mécanisme nerveux du type sympathique (de multiples arguments embryologiques, physiologiques, physiochimiques et physiopathologiques militent en

faveur de cette notion). Elle joue, d'autre part, un rôle important dans les phénomènes de choc en général, « l'*Homéostasie* », de CANNON.

Il est donc possible de concevoir que l'adrénaline constitue en quelque sorte le messager humoral d'une réaction nerveuse, réflexe à des stimuli nociceptifs périphériques, ou même simplement psychiques. La plus grande partie de l'action frénatrice des substances anesthésiques sur le couple hypophyso-surrénalien est rapportable à leur action inhibitrice ou dépressive des centres adrénalino-sécréteurs et des circuits nerveux afférents.

Cette étude nous a conduit tout naturellement à envisager d'une façon plus précise le fait que l'adrénaline est capable, en injections, de provoquer une éosinopénie et les stigmates expérimentaux d'une stimulation cortico-surrénale. Employée à la place de l'A.C.T.H., dans l'épreuve, elle constitue le test de THORN n° 2.

2) L'injection d'adrénaline ; comportement des P. E.

Généralités. — Hormone médullo-surrénale, cette substance est caractérisée par sa formule chimique, qui comporte deux fonctions phénols et une fonction amine. Il est remarquable qu'elle ait deux actions pharmacodynamiques principales : l'une vasculaire vasopressive, qui serait en rapport avec la fonction amine, l'autre métabolique, en rapport, semble-t-il, avec la fonction phénolique. En dehors du fait qu'elle engendre, une splénocontraction susceptible de troubler les numérations sanguines, son activité métabolique et trophique nous retiendra particulièrement avant d'envisager son action sur l'éosinophilie.

L'adrénaline est, en effet, une substance hyperglycémiante, alors qu'elle entraîne une glycogénolyse tissulaire. Elle augmente l'hémoglobinémie, la consommation d'oxygène et elle élève le métabolisme de base.

Antagoniste de l'histamine, elle participe à la résistance capillaire et sans doute à leur perméabilité (LEVALLOY). Des injections répétées d'adrénaline à des lapins engendrent une myocardite et de l'athérome. Ces lésions sont favorisées par la digitaline, dont la parenté de formule avec les stéroïdes est assez troublantes (Cours de Pharmacodynamie de M. le Professeur MERCIER). On rapprochera les observations cliniques selon lesquelles des traitements par la cortisone entraîneraient à la longue, outre l'apparition d'un syndrome Cushignien, de l'hypercholestérolémie et de l'athérosclérose (ADLESBERG et Coll.).

A noter enfin que pour certains auteurs, l'adrénaline serait synthétisée à partir d'un précurseur, « une substance mère », qui serait l'adénochrome, son propre produit d'oxydation (BACK, CALDEYRO, ROSKAM, DERONAUX).

Expérimentalement : l'adrénaline provoque, à l'exemple du Stress et de l'A.C.T.H., une augmentation du volume de la surrénale et une déplétion de sa teneur en acide ascorbique et en cholestérol (LONG, FRY, SAYERS, BARBES, JONESCO, DURY).

Elle provoque chez le chien exactement les mêmes effets hématologiques que ceux observés avec l'A.C.T.H. (MALMEJAC, CHARDON, GROS). L'injection de 5 gammas à des souris normales a été trouvée provoquer une chute des P. E. de 98 % en moyenne. A des lapins, 200 gammas donnent une chute de 79 % (SPIES).

Les P.E. ne s'accumulent pas dans la moelle osseuse et l'adrénaline n'exerce pas spécialement d'inhibition sur la poïèse médullaire de ces cellules (GODLOWSKI).

Un chien donneur, porteur d'une seule surrénale avec énucléation de la médullaire, est mis en anastomose surrénal-jugulaire. Il reçoit une injection d'adrénaline et ne présente aucune modification hématologique. Par contre il est observé chez le receveur une lymphopénie (MALMEJAC et Coll.).

De même, la greffe d'une glande entière dans la rate d'un animal surrénalectomisé permet la production de l'éosinopénie à l'injection du produit.

Une surrénalectomie totale supprime le phénomène (HUNGERFORD, SPIES et Coll. (THORN et Coll., MALMEJAC et Coll.). Il est même observé chez la souris une augmentation moyenne des P.E. de 43 % et chez le rat de 52 %, dans le délai habituel de 4 heures. Cette constatation infirme catégoriquement la possibilité d'une action éosinolytique directe de l'adrénaline. SPIES et Coll. ont d'autre part constaté une certaine récupération des possibilités éosinopéniques avec quelquefois la preuve histologique d'une régénération du tissu surrénalien. Ce fait a coïncidé régulièrement avec une survie prolongée des animaux. Cette observation a une importance indéniable et conduit à penser qu'une quantité minime de parenchyme sain peut suffire à maintenir la vie pendant un temps très court, et que sa présence s'objective par une réponse à l'injection d'adrénaline. De plus cette observation corrobore la notion antérieurement acquise d'une extrême sensibilité des P.E. à la sécrétion cortico-sur.

Un cristal d'adrénaline déposé sur l'hypophyse de rat entraîne une stimulation cortico-surrénale constatable au moyen des critères expérimentaux habituels (LONG et Coll.). Pour intéressante qu'elle soit cette expérience est beaucoup trop discutable pour que l'on puisse en tirer quelque conclusion.

Après hypophysectomie il n'est plus observé d'augmentation de volume de la glande à l'injection du produit (VOGT). Mais les modifications hématologiques qui sont alors observées, ne concordent pas toujours selon les auteurs.

Pour MALMEJAC et Coll. cette opération supprimerait la constitution d'une lymphocytopénie. SPIES et Coll. de leur côté trouvent tantôt une diminution, tantôt une augmentation des P.E. ROMERO et ALDEMIA injectent à un chien hypophysectomisé 0,5 mmgr. d'adrénaline intra-cardiaque et n'observent qu'une réponse faible.

Si quelques-uns des faits expérimentaux tendent à montrer que l'hypophyse est un relai dans le mécanisme d'action de l'adrénaline, on doit reconnaître que l'inconstance des modifications hématologiques nous laisse à ce sujet sur un point d'interrogation.

Peut-on expliquer ces résultats contradictoires ? Il faut sans doute à ce propos considérer la difficulté technique d'obtenir une hypophysectomie totale. Mais il y a peut-être aussi d'autres causes qui interviennent pour troubler les résultats.

Afin d'aborder le problème sous un autre angle et d'établir si la médullo-surrénale était nécessaire à la production d'une stimulation corticotrope hypophysaire, certains auteurs ont énucléé cette glande et constaté que la réponse hématologique habituelle survenait sous l'action d'un quelconque agent « Stressant », en particulier de l'histamine (VOGT, GORDON 1950). Mais une énucléation de la médullo-surrénale ne peut prétendre supprimer chez l'animal les corpuscules chromaffines extra-surrénaux et les réactions des nerfs adrénériques dont les extrémités sécrètent une substance voisine de l'adrénaline.

Enfin, dans le but d'éclaircir le problème d'une stimulation directe par l'adrénaline de la cort-surr. VOGT en perfusant une glande isolée avec du sang adrénaliné aurait observé une augmentation de la teneur en corticoïdes du sang efférant. Cette expérience qui a le défaut d'être trop artificielle, indiquerait qu'une stimulation directe de la cortico-surr. par l'adrénaline ne doit pas être exclue. Il apparaît donc expérimentalement que cette substance a une action éosinopénique indubitablement par l'intermédiaire de la glande cortico-surrénale. Le relai hypophysaire demeure encore problématique mais en bonne logique fort probable.

Sur l'homme normal, l'injection parentérale d'adrénaline provoque une chute moyenne des P.E. en quatre heures (THORN). Cette donnée a été confirmée par de nombreux auteurs étrangers. En France, LAROCHE et TREMOLLIÈRE trouvent une chute moyenne de 66 %. Chez l'enfant une dose de 3/10 de mgr. sous-cutanée font descendre le nombre des P.E. au-dessous de 50 au millimètre cube (URIBE et Coll.).

Injectée à des malades hypopituitaires ou addisoniens, elle n'engendrerait plus la réponse éosinopénique habituelle ; ce qui justifierait son emploi comme épreuve en substitution à l'A.C.T.H. pour appuyer un diagnostic hésitant. Cependant, avec une forte dose d'adrénaline chez des addisoniens, il est observé une « complète éosinopénie » (THORN, DEGENNE et Coll.). Cette dose élevée serait en effet capable de solliciter ce qui reste de fonctionnellement actif de leur cortex surrénal. En faveur de cette explication, on peut évoquer la récupération rapide de la possibilité de réponse éosinopénique chez la souris surrénalectomisée par régénération in situ d'une partie du parenchyme de la glande. Il faut d'autre part lui opposer le fait que l'A.C.T.H., stimulant spécifique corticotrope, ne provoque jamais d'éosinopénie chez les addisoniens.

Serait-ce alors l'insuffisance d'adrénaline-sécrétion qui entraverait la réponse hématologique de ces malades à l'injection de l'hormone

corticotrope ? Les faits suivants semblent fortement militer en faveur de cette hypothèse :

Un animal porteur que d'une seule surrénale sans médullaire qui reçoit de l'A.C.T.H. ne présente pas d'hypertrophie de sa glande (MIGNANI et MARCONI). Enfin, le fait que l'adrénaline potentialise les effets hématologiques de la cortisone ne suggère-t-il pas, en dernière analyse que l'adrénaline peut bien être nécessaire à la lymphocytolyse et à l'éosinolyse par les II-oxystéroïdes.

On comprendrait mieux les contradictions observées si une conception différente de celle qu'invoquent la plupart des auteurs, était envisagée. Il est bien possible en effet que l'adrénaline fasse porter son action non pas directement sur l'hypophyse mais, comme le pensent les frères SAYERS sur la consommation périphérique des corticoïdes circulants et peut-être par un mécanisme totalement ignoré, sur la propre sensibilité des cellules réceptrices. Cette manière de voir a l'avantage d'apporter des explications satisfaisantes.

a) L'adrénaline potentialise l'action éosinopéniente de l'A.C.T.H. (THORN et Coll.).

Les contradictions relatées après hypophysectomie pourraient être rapportées à une quantité excessive de corticoïdes circulant dont la dont la sécrétion aurait été provoquée au moment de l'intervention et qui n'auraient pas trouvé leur emploi dans les tissus ; la réponse hématologique serait alors fonction de la perfection et de la rapidité avec lesquelles a été effectué l'hypophysectomie.

b) Explication satisfaisante aussi peut être donnée au fait que dans le cas de maladie d'Addison, il est couramment observé après injection d'adrénaline chez certains une absence d'éosinopénie, chez d'autres une éosinopénie voisine de la normale et pour quelques-uns une éosinopénie aussi importante que normalement (COSTE et Coll., GUINET et Coll., GABRILOVE, LAROCHE et Coll.). De prime abord on doit considérer que les lésions surrénaliennes de la maladie d'Addison ne sont pas identiques d'un malade à l'autre, selon qu'il est au début ou à la fin de sa maladie. Généralement progressives, elles peuvent, dans certains cas, aboutir à la calcification, dans d'autres à la fonte caséuse totale. Il ne semble pas que l'on doive à priori rejeter la possibilité d'une hypertrophie réactionnelle, sinon compensatrice des quelques, infimes parcelles de parenchyme sain.

La possibilité de présence d'oxystéroïdes dans la circulation, en dehors des poussées évolutives, ne doit donc pas être exclue, et l'on comprend dans l'hypothèse où l'adrénaline agit sur la sensibilité des P. E. aux oxystéroïdes, comment elle peut dans certaines conditions entraîner une réponse normale.

Quoiqu'il en soit, dans l'état actuel de nos connaissances, il n'est pas possible d'envisager ces explications et l'hypothèse qui est à leur base autrement que comme point de départ des recherches à venir.

Il serait intéressant, par exemple, de reprendre l'étude de l'action de l'adrénaline sur l'éosinophilie des addisoniens dans un service spécialisé, car il est des plus importants de considérer qu'il peut exister une différence de réponse entre un malade au début de sa maladie à symptomatologie fruste et un malade au terme de sa maladie ; entre un traité par la D.O.C.A. et un non traité ; entre un malade à l'entrée dans un service et le même après repos absolu et traitement approprié.

Cette notion de variabilité sous la dépendance de contingences quelquefois difficilement appréciables, mais non négligeables, ne semble pas avoir retenu l'attention des auteurs. Aussi certains ont-ils pu conclure que l'adrénaline agirait sur les P. E. par « un mécanisme au moins partiellement non cortico-surr. »

On sera de leur avis dans le sens que cette substance fait porter son action, selon toute probabilité permise, plus sur la consommation périphérique des oxystéroïdes et sur la sensibilité des cellules cibles, que par sollicitation directe de la fonction corticotrope de l'hypophyse antérieure.

Cette façon de voir vient d'être confirmée par la notion nouvellement acquise selon laquelle ce n'est pas la fonction sympathicomimétique de l'adrénaline qui est responsable du phénomène.

En effet, si elle est administrée simultanément à un sympathocolytique ou à un nicotinique (type dehydroergoconine, tétraéthylammonium), les stigmates d'une stimulation surrénale sont encore observés et en particulier l'effet hématologique.

« Il est clair que l'effet de l'adrénaline sur le lobe antérieur de l'hypophyse n'est pas dû à son action vaso-motrice » (RONZONI et RISHLEIN, AUGUST et GUBNER).

Ces observations laissent entrevoir clairement que ce sont les actions métaboliques et les modifications consécutives qui sont responsables du phénomène éosinopénique.

Il faut même penser que ses propriétés vaso-pressives sont non seulement inutiles à la bonne marche de l'épreuve, mais encore non souhaitables. Des rats surrénalectomisés qui reçoivent de l'adrénaline n'ont-ils pas un taux des P. E. augmenté d'une façon appréciable, alors que la splénectomie supprime ce phénomène (DURY). Il est difficile d'admettre que la spléno-contraction, l'expression des lacs sanguins splanchimiques et les modifications tensionnelles consécutives ne sont pas susceptibles d'entraîner une modification de la répartition des leucocytes du sang. Il faut donc tenir pour très probable qu'il y a là une source d'erreurs d'importance imprévisible, mais capable de perturber quelquefois les résultats et d'entraîner des interprétations contradictoires.

Au terme de cette analyse et de sa discussion, nous avons en quelque sorte fait le procès de la valeur clinique de l'épreuve à l'adrénaline, car elle ne s'avère pas habilitée à décider par exemple qu'un malade est ou n'est pas atteint d'une maladie d'Addison. On sera, en cela, de l'avis

de la plupart des auteurs français. Son étude n'en mérite pas moins d'être approfondie. Nous en retiendrons les quelques points suivants :

1° L'adrénaline entraîne normalement une éosinopénie comparable à celle qui suit l'injection d'A.C.T.H., ou une agression.

2° Cette éosinopénie s'effectue par l'intermédiaire d'une stimulation cortico-surrénale. L'hypophysectomie n'a pas entraîné la conviction, que cette glande est un intermédiaire nécessaire, sans doute par interférence de plusieurs causes qui rendent l'interprétabilité des observations aléatoires.

3° L'adrénaline potentialise l'A.C.T.H. ainsi que la cortisone dans leurs effets hématologiques.

4° Elle n'agit pas par sa fonction sympathicomimétique, mais par ses fonctions métaboliques. L'effet vaso-moteur, loin d'être souhaitable, doit être considéré comme susceptible de parasiter les résultats.

5° Enfin, sa spécificité ne paraît pas devoir être envisagée. Il est possible, cependant, de lui en accorder une, tout fait dégradée, à titre de constituant physiologique d'un système endocrinien et métabolique qui préside à l'homéostasie. En faveur de cette notion, PERRAULT et Coll. allèguent la constance de son action chez les sujets normaux et surtout un seuil d'activité éosinopéniant très bas.

Mais le plus grand reproche qui puisse être fait au test de THORN « à l'adrénaline », est son manque de fidélité dans le cas d'insuffisance surrénale chronique : ce qui restreint considérablement son intérêt clinique.

Avant d'aborder l'étude de l'action éosinopéniant des dérivés de l'adrénaline et des modificateurs métaboliques. Il faut noter pour être complet, que certaines substances employées dans les médications dites de choc, telles que le dmelcos, le propidon, les sels d'or... ont une action éosinopéniant d'autant plus accusée, que le choc recherché a été plus intense. Il est de plus en plus admis que leur action thérapeutique est en rapport avec leur pouvoir agressif, et par suite de stimulation hypophyso-surrénalienne. Ces substances ont été appelées « THORN like ».

3) Action des dérivés de l'adrénaline : l'adrénochrome.

a) Dérivés sympathicomimétiques :

Il n'a pas été publié à notre connaissance d'étude expérimentale de l'action des amines sympathicomimétiques sur les leucocytes du sang. Toutefois, chez l'homme, l'injection parentérale d'héphédrine donne une chute moyenne de 55 % des P.E. (LAROCHE et Coll., BELSON et Coll.). Le tartrate de benzédrine, qui n'a pas les effets brutaux de l'adrénaline, paraît meilleur encore, puisqu'il a donné dans les mains d'HOCHFELD, une chute de 56 à 81 % des P.E.

Cependant, tous ces dérivés ont une action physiologique très voisine de celle de l'adrénaline. Ils peuvent être soumis aux mêmes critiques

que celle-ci. Enfin, ils ne semblent pas avoir été employés très fréquemment à titre d'épreuve.

b) Dérivés métaboliques : l'adrénochrome.

Nous possédons avec l'adrénochrome un métabolite qui, par rapport à l'adrénaline à une activité dégradée purement tissulaire. Celle-ci intervenant dans le phénomène éosinopénique par son action métabolique, il est évident que l'emploi à sa place d'adrénochrome aura un intérêt doctrinal et pratique considérable.

Propriétés générale de l'adrénochrome :

Produit du catabolisme normal de l'adrénaline dans les tissus ou celle-ci perd très rapidement ses propriétés, cette transformation se fait en plusieurs étapes. Elle dépendrait d'un système de cytochromes oxydases, puis d'amines oxydases et enfin de ce que les Américains appellent « catécho-oxydase », qui aboutit, par ouverture du cycle, au terme ultime de la destruction de l'adrénaline. Dès le début de ces transformations moléculaires, elle perd ses propriétés vaso-constrictrices et par suite, les effets vaso-dilatateurs secondaires, tandis que ses actions trophiques et métaboliques tissulaires sont exaltées (RICHTER, BLASCHKO, KRANTZ et Coll.).

— « In vitro », en présence d'un milieu approprié, l'adrénochrome se forme en 15 minutes. Parallèlement, les propriétés hypertensives diminuent pour disparaître après 40 à 90 minutes et enfin devenir dépressives (BACQ). L'oxydation se poursuivant, il se produirait ensuite la précipitation de pigments de mélanine.

Certains auteurs ont insisté sur le fait que l'inactivation de l'adrénaline se ferait par l'intervention d'accepteurs d'hydrogène, tel que l'acide déhydro ascorbique (BEYER).

— On sait que l'adrénochrome est un facteur d'économie de la vitamine C (GEROT, PARROT).

— Si l'adrénaline est glyco-génolytique au niveau du muscle, son dérivé oxydé, l'adrénochrome, est un détoxiquant de l'acide lactique musculaire ; il favorise la re-synthèse des sucres, véritable néoglucogénèse « in situ » par un mécanisme catalytique. Enfin, injecté à des animaux porteurs d'un diabète expérimental, il fait baisser la glycosurie et diminuer leur boulimie (INGLE, SCHEPHELD, HAINES). Il ne paraît pas douteux en somme, qu'en face de l'adrénaline hyperglycémiante, l'adrénochrome rentre dans le cycle du glucose tissulaire, comme facteur, sinon d'utilisation, du moins d'économie. Il se place ainsi aux côtés des vitamines B (thiamine et riboflavine) (WASZER et GOPPART). Il en résulte la propriété pharmacodynamique d'augmenter la contractilité musculaire et la résistance à la fatigue sans pour cela qu'il y ait intervention directe du système nerveux.

— L'adrénochrome fait d'autre part partie du système vitaminique P (LECLERCQ). Un cobaye privé de facteur vitaminique P et vitamine C, ne présente pas d'augmentation de l'ascorbie surrénalienne, lors d'un

régime de charge, riche en vitamine C. Seules les substances telles que les rutosides, l'épicathéchine, activent l'action de « l'adrénaline sur les capillaires, par son produit d'oxydation ». En un mot, elles favoriseraient la formation d'adrénochrome (LECOQ et CHAUCHARD).

Si cette substance d'origine endogène, dérivée d'une hormone authentique, ne répond pas à la définition d'une vitamine, elle se trouve sur le point de convergence de nombreux facteurs vitaminiques hydrosolubles (vit. C, vit. B, et vit. P) et probablement des hormones gluco-protéiques de la cortico-surrénale, dont l'ensemble concourt à l'homéostasie tissulaire. Certes, le rapport de chacun de ces corps entre eux échappent encore à l'analyse précise. Mais parce qu'en bien des points leur existence paraît indéniable, la portée de ces considérations est importante pour obtenir une bonne compréhension de l'adaptation en général.

Il n'a pas été fait d'étude expérimentale de l'éosinopenie consécutive à l'injection d'adrénochrome, mais très récemment GROSS et PLANE ont rapporté leurs résultats expérimentaux de l'action de cette substance sur le taux des lymphocytes circulant du chien. Avec des doses de 1 mmgr. par kgr. d'adrénochrome intra-veineux sans effet vasculaire notable, ils obtiennent des chutes lymphocytaires bien plus considérables qu'avec l'A.C.T.H. lui-même, puisqu'elles dépassent 50 % en deux heures, ce qui indique une rapidité d'action peu commune.

Chez le chien surrénalectomisé, cette lymphopénie est absente, preuve de la nécessité de l'intermédiaire surrénale.

Par la méthode d'anastomose veineuse surréno-jugulaire, l'injection d'adrénochrome provoque chez le chien receveur, une importante lymphopénie.

L'hypophysectomie supprime le phénomène lymphopéniant, preuve de l'intermédiaire hypophysaire.

A noter que les auteurs ont montré que cette action lymphopéniente comme celle de l'adrénaline s'épuise en quelques jours. Ils émettent l'hypothèse que ce serait « un épuisement du tissu lymphoïde » CHASE pense que ce serait une action antihormone qui interviendrait ; il serait aussi logique de penser qu'une telle mobilisation du système adaptif sans besoin organique, ne peut se perpétuer sans une réaction lymphopoïétique importante, capable de camoufler et de rendre insensible cette action hématologique. Quoiqu'il en soit, l'adrénochrome se trouve fondé expérimentalement à servir de stimulant hypophyso-surrénalien.

En clinique humaine : PERRAULT et Coll pratiquent une injection intra-veineuse de 1/2 mmgr. de semi-carbazone d'adrénochrome dilué dans 10 cc. de sérum physiologique apyrogène et observent des modifications hématologiques en tous points concordant avec celles obtenues par une injection d'adrénaline. « Une seule différence, écrivent-ils, et qui s'avère d'ailleurs favorable, avec la perfusion adrénalinique il y a presque toujours augmentation globale appréciable des leucocytes », alors qu'avec adrénochrome « la leucocytose initiale n'est pratiquement pas modifiée » ; ce qui s'expliquerait aisément par absence de spléno-contrac-

tions et de chasse des lacs sanguins abdominaux. Sur un homme normal, la chute des P.E., enregistrée en 4 heures, est en moyenne voisine de 50 %. Le nombre des lymphocytes diminue, mais d'une façon moins fidèle que les éosinophiles ; les polynucléaires neutrophiles augmentent de nombre. (PERRAULT et Coll., thèse de BASTARD). Si la modification hématologique était absente dans les cas d'hypopituitarisme caractérisé ou d'insuffisance surrénale chronique, la valeur de l'adrénochrome comme stimulant hypophyso-surrénalien serait démontrée.

Dans la maladie d'Addison, il n'a pas encore été publié d'étude statistique suffisante pour juger de la valeur de l'adrénochrome. Les auteurs se sont bornés jusqu'ici à donner une statistique globale des tests qu'ils ont pratiqués et le seul cas de maladie d'Addison soumise à une injection d'adrénochrome que nous devons à M. le Professeur OLMER, n'est que peu de poids pour trancher ce problème ; aussi nous abstiendrons-nous de la rapporter.

Nous essayerons dans le chapitre suivant, de montrer sur le grand nombre de cas que nous avons soumis au test à l'adrénochrome, d'une part, sa valeur statistique et d'autre part, l'aide qu'il peut apporter pour débrouiller certains problèmes endocrinologiques. Quoiqu'il en soit, PERRAULT et Coll. ont toujours trouvé une absence d'éosinopénie après injection de ce produit à des malades dont le pronostic vital était engagé.

Cette brève analyse qui nous a conduit à envisager le mécanisme d'une stimulation du couple hypophylo-surrénalien, nous amène tout simplement à envisager maintenant un groupe de stimulant plus particulièrement métabolique.

4) Stimulant métabolique : l'hyper et l'hypo-glycémie.

Les observations récentes effectuées outre-Atlantique, font état d'une modification hématologique caractéristique du fonctionnement hypophyso-surrénale, sous l'influence d'hyper-glycémie et d'hypo-glycémie provoquée.

a) *L'hypo-glycémie* provoquée par l'insuline, comme le jeûne prolongé entraîne une mobilisation d'hormone corticotrope, qui se traduit, dans le cas de famine, par une hypertrophie cortico-surrénale à l'autopsie. Une injection de quelques unités d'insuline provoque une chute du taux des P.E. de l'ordre de 60 %. Très diminuée dans la maladie d'Addison, dont on sait la labilité glycémique et le peu de résistance au jeûne, elle l'est aussi dans d'autres troubles par hypopituitarisme, comme par exemple le myxoedème (GODŁOWSKI, DSZEWICKE). Il ne semble donc pas que l'insuline agisse directement sur le taux des P.E. En fait, ce n'est pas l'insuline qui paraît être effective dans ces phénomènes mais bien le taux de la glycémie. Injecté en association avec un traitement par la cortisone, elle ne potentialise nullement l'action thérapeutique de cette dernière (HENCH). Nous ne savons pas si, comme l'adrénaline, elle ne potentialise pas l'action éosinolytique de la cortisone. Cette action stimulante du système hypophyso-surrénalien de l'hypo-glycémie,

explique actuellement certains avantages thérapeutiques jusqu'ici inappréhensibles de l'insuline (GODLOWSKI), citons à titre d'exemple certaines remissions des états de mal asthmatique qui, on le sait, cède à l'injection d'A.C.T.H.

b) *L'hyperglycémie provoquée* a été étudiée par PINCUS et Coll. ELMADJIAN et Coll., aux U.S.A., DIAZ et Coll., en Espagne. Expérimentalement, une injection de glucose entraîne une augmentation de la sécrétion des 17 céto-stéroïdes et d'acide urique dans les urines, ainsi que de la kaliémie. Au point de vue hématologique, elle provoque une lymphopénie et une éosinopénie (JORDAN et Coll.) Le diabète expérimental ne modifie pas le phénomène, mais la surrénalectomie le supprime. Après hypophysectomie, il n'a pas été observé de variations leucocytaires tandis que la flèche glycémique est plus importante que normalement (FREEMAN).

Chez l'homme, on regrettera que la plupart des études effectuées, aient porté surtout sur les variations lymphocytaires. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée, entraîne chez un sujet normal, une lymphopénie peu accusée (18,3 % du taux initial). En clinique, ce sont les diabétiques et les cas d'hypercorticismes qui montrent la lymphopénie la plus importante (42,2 % et 49 %). Dans les cas de cachexie de SIMMONDS et de maladie d'Addison par contre, la variation est légèrement inférieure à celle qui est normalement observée (15 et 14,6 %) (STEIN et Coll.). Employée comme terme de comparaison entre des sujets normaux et des malades de psychiatrie, ces derniers montrent une lymphopénie moins marquée, tandis que la flèche glycémique est augmentée, comme s'il existait une certaine dysrégularisation et même une inhibition corticotrope (PINCUS, HOAGLAND, FREEMAN, ELMADJIAN).

Il n'y a guère que CLEGHORN et GRAHAM qui se soient servis du critère éosinophilique dans cette épreuve et encore est-ce seulement sur des sujets normaux ou porteurs de « psychoneurotice sease ». Ces auteurs obtiennent des chutes du nombre de P.E., allant de 20 à 70 % ; ce qui nous paraît d'une interprétabilité bien plus facile et bien plus sûre que les variations lymphocytaires qui ne dépassent jamais 50 % dans les cas de réponses exagérées.

Si la comparaison des variations glycémiques et hématologiques, au cours de l'hyperglycémie provoquée est de grand intérêt, il semble que ce sont là des finesses que seuls peuvent se permettre les équipes de chercheurs d'outre-Atlantique, en possession d'un luxe de moyens que nous sommes loin de posséder, surtout lorsqu'il s'agit de soumettre des mentaux à cette épreuve.

Il est relativement facile de comprendre comment l'hypo-glycémie provoquée, sollicite l'hypophyse, si l'on songe que les oxystéroïdes sont des hormones de la néoglucogénèse et qu'une consommation de cette hormone est forcément accrue dans les tissus (SAYERS). Par contre, le mécanisme d'action de l'hyperglycémie est encore plus complexe. Elle

solliciterait une réponse pancréatique et la transformation du glucose en glucogène ferait intervenir les hormones protido-glucidiques.

Il paraît indispensable de retenir des deux épreuves métaboliques ci-dessus, qu'elles intéressent encore plus de facteurs impondérables et étrangers à la fonction cortico-surrénalienne, que l'adrénaline et l'adrénochrome.

Dans l'ordre hiérarchique des spécificités, on peut dire que l'A.C.T.H. prime tous les autres stimulants. L'adrénaline et surtout l'adrénochrome viennent ensuite comme une sorte de messagers humoraux de réactions nerveuses, régulièrement observée dans l'agression, puis les variations métaboliques provoquées par le glucose, l'insuline, le jeûne et enfin, toutes les agressions elles-mêmes toxiques, microbiennes et chirurgicales.

Le but de ces épreuves est en somme généralement de soumettre la glande surrénale à une sollicitation comparable à celle de l'agression, en évitant ses effets nocifs. Aussi bien, on préférera l'A.C.T.H., l'adrénaline et l'adrénochrome à tous les autres stimulants. Il est utile de rappeler en ce qui concerne des épreuves à spécificités très dégradées et à action hématologique fort peu sensibles comme l'hyperglycémie ou l'hypoglycémie, que ce que perd une épreuve en spécificité, elle doit le gagner en précision. Celle-ci est foncièrement du domaine de la technique l'éternel obstacle à la connaissance biologique.

En conclusion, parti de l'étude de l'action des extraits surrénaux sur le nombre des polynucléaires et éosinophiles circulant, les divers rouages physiologiques du mécanisme hypophyso-surrénalien ont été en quelque sorte objectivés à l'aide du critère éosinophilique. Nous avons été ainsi conduit peu à peu jusque dans l'intimité du phénomène biologique. Nous en extrairons les points suivants :

1° Les épreuves de Thorn reposent sur des bases physiologiques et physiopathologiques, solides surtout en ce qui concerne l'A.C.T.H.

2° Avec l'hormone corticotrope hypophysaire on dispose d'un moyen sûr de suivre par le critère éosinophilique la réactivité surrénale, indépendamment des autres variations hématologiques et chimiques. Ces derniers n'en gardent pas moins tout leur intérêt.

3° Une éosinophilie isolée serait le reflet d'une agression actuelle, ou bien d'un hypercorticisme chronique. Il est donc possible dans les maladies aiguës, interventions chirurgicales, de suivre par le taux des P.E. une évolution, d'appuyer un pronostic et quelquefois de porter une indication thérapeutique hormonale supplétive.

4° Avec l'adrénaline et peut-être mieux encore, avec l'adrénochrome au dossier duquel nous allons verser quelques documents dans l'étude qui suit, nous disposons de stimulants indirects du système hypophyso-surrénalien. Suivie par le critère éosinophilique cette preuve modifiée est susceptible de tester ce que PERRAULT et Coll appellent « la réactivité hypophyso-surrénalienne ».

Nous avons vu que l'adrénaline est active dans le phénomène par son effet métabolique. S'il s'avère que l'hypophyse intervient dans ce mécanisme, ce qui est fort probable, l'épreuve à l'adrénochrome couplée avec un test à l'A.C.T.H. permettrait de différencier l'insuffisance surrénale isolée des insuffisances corticotropes du lobe antérieur de l'hypophyse.

5° A côté de ces substances il en existe une foule d'autres qui ont des caractères généraux de modifier l'équilibre métabolique ou bien d'être toxiques. Elles reproduisent peu ou prou les phénomènes hématologiques provoqués par les oxystéroïdes et l'A.C.T.H. Elles s'assimilent à une agression.

Si d'autre part, on définit un critère biologique par sa fidélité, sa sensibilité et sa justesse, et si l'éosinophilie constatée dans les épreuves de THORN répond à tous ces caractères nous serons pleinement justifiés de nous en servir pour l'étude d'un certain nombre de troubles pathologiques.

1° Les variations du nombre des P.E. sont celles qui sont de l'avis quasi unanime *les plus constantes*. La variation du nombre des lymphocytes et des poly. neutro. est peu importante. Elles ne dépassent guère un maximum de 50 % du taux initial et elles tendent à s'amender rapidement par une correction médullaire, splénique et lymphoïde après quelques jours d'un traitement par l'A.C.T.H. La plupart des auteurs insistent sur le manque de fidélité du test chimique et lui préfèrent le critère éosinépénique.

2° Ce sont les P.E. qui montrent la *variation la plus importante* pour les doses de stimulant les moindres. Nous avons eu l'occasion, au cours de ce chapitre, de constater combien ces cellules sont sensibles à la sécrétion de corticoïdes au point qu'une éosinopénie isolée peut être à coup sûr interprétée comme une sécrétion aiguë ou chronique d'oxystéroïdes.

3° Enfin, *la justesse* de l'épreuve dépend uniquement de la technique et de sa rigueur. C'est précisément sur ce point que nous allons insister maintenant, avant de rapporter les résultats que nous avons obtenus, en particulier avec l'adrénochrome et d'en faire une étude critique.

Si donc la technique apporte une précision suffisante dans l'énumération des P.E., les épreuves de THORN se trouveront tout à fait habilitées à nous donner une image exacte de l'état fonctionnel du système endocrinien hypophyso-surrénalien.

DEUXIEME PARTIE

TECHNIQUE - ETUDE STATISTIQUE ET ANALYTIQUE

Nous diviserons cette étude en trois chapitres :

- 1° La technique de l'épreuve, ses erreurs et sa valeur discriminatoire ;
- 2° Bases d'interprétation des épreuves ;
- 3° Etude statistique analytique des épreuves pratiquées.

I. — TECHNIQUE DES EPREUVES DE THORN.

Les laboratoires hospitaliers déjà surchargés en examens de routine, font souvent quelques difficultés pour adopter certaines épreuves nouvelles dans leur entière rigueur technique. Ce sont cependant les défauts d'exactitude qui leur font courir le plus grand risque de discrédit. Les cliniciens n'ont généralement pas, sauf dans le cas d'équipes de travail organisées, de contrôle suffisant sur le déroulement des diverses opérations des épreuves qu'ils sont en définitive seuls à juger. Aussi bien, nous ne saurions trop insister sur le bénéfice qu'il y a de fixer la technique la plus fidèle et la plus simple. Ce sont des détails facilement négligeables que dépend la viabilité des tests de THORN, qui ont fait leurs preuves entre les mains d'un nombre déjà relativement important d'auteurs.

Avant d'aborder l'analyse des erreurs possibles et les bases de l'interprétation, pour la commodité de l'exposé, on divisera chronologiquement l'étude de la technique en cinq temps principaux qui se ramèneront en définitive à trois.

1° Prélèvement de sang à 8 h. par voie veineuse sur tube oxalaté séché.

2° Injection immédiate du stimulant.

3° Numération directe des P.E. par la méthode de DUNGER ou de RANDOLPH.

4° A 12 heures, nouveau prélèvement de sang dans les mêmes conditions qu'à 8 heures. L'intervalle de 4 heures qui sépare les deux prises de sang a été choisi parce que jugé optimum par les auteurs pour saisir la variation maxima du nombre des P.E.

5° Nouvelle numération directe des P.E. La variation est calculée en % et le sens de la variation est exprimé par les signes + ou — selon qu'il y a augmentation ou diminution.

Les malades soumis à l'épreuve sont laissés à jeûn depuis la veille au soir pour ne point la perturber avec des interférences digestives et circulatoires. Cependant la prise de boisson peut être permise (thèse de

BASTARD). Pratiquement il nous a semblé que la prise de liquide en petite quantité ne perturbe pas sensiblement les résultats.

N.-B. — Lorsque l'épreuve chimique urinaire est pratiquée on exige du malade une certaine discipline des mictions : 1re miction à 6 heures (urines perdues), puis à 8 heures, tandis que l'on fait boire 200 cc. de liquide. Nouvelle miction à 9 heures et 12 heures.

A. — Technique du prélèvement sanguin

Certains auteurs préconisent le prélèvement du sang périphérique capillaire par incision dermique pour des raisons de commodité (facilité de le faire effectuer par un auxiliaire médical ; minimum de gêne pour le malade).

A ces avantages il faut opposer que l'expression sanguine peut modifier considérablement et d'une façon imprévisible les numérations. De plus, la réponse éosinopénisante s'est révélée à l'expérience bien moins sensible dans le sang capillaire que dans le sang veineux (THORN et Coll). COSTE et Coll. en France ont comparé les deux modes de prélèvement et ont trouvé des « taux se montrant sur de nombreux contrôles trop variables et dissociés d'avec celui du sang veineux ». Enfin la prise de sang dermique oblige à mélanger immédiatement le sang prélevé avec le liquide de coloration et de dilution éosine-acétone de la méthode DUNGER. Or celui-ci a un pouvoir cytolytique proportionnel au temps de contact qui commande de pratiquer immédiatement la numération sous peine d'obtenir des résultats pratiquement ininterprétables.

Nous rejeterons donc la méthode du prélèvement de sang capillaire parce que trop entachée d'erreurs et en définitive peu commode (obligation de ne pratiquer qu'une seule épreuve à la fois par le même opérateur). Si l'on tient délibérément à se contenter d'une approximation il vaudrait mieux effectuer deux numérations de formules blanches selon la méthode habituelle. Le pourcentage des P.E. de la formule pourrait ainsi être rapportée au nombre de leucocytes et donner un chiffre au mm³ très approximatif car le nombre du pourcentage des P.E. peut varier du simple au double d'un examen à l'autre pratiqué par le même opérateur. On pourrait aussi suivre de la même manière la variation des P.N. et des lymphocytes qui serait moins fautive mais encore largement approximative.

Il paraît toutefois raisonnable de penser que la numération directe des P.E. si elle est suffisamment juste vaut mieux que plusieurs approximations d'interprétation nécessairement plus complexe, au prix de deux numérations et formules leucocytaires à 4 heures d'intervalle. Enfin, dans les épreuves de THORN le contrôle d'une défaillance technique par la clinique est plus difficile que celui d'une numération de globules rouges par le simple examen des muqueuses.

Le prélèvement de sang sera donc effectué par *vénipuncture*. On retirera 2 cc. de sang à 3 cc. sur tube préparé avec 1/4 à 1/2 cc. de la solution :

oxalate de potasse : 0,8 gr.
oxalate d'ammonium : 1,2 gr.
eau distillée : 100 cc.

par dissécation totale selon la méthode proposée par THORN et Coll. Il est obtenu ainsi sans modifier la dilution sanguine une incoagulabilité qui rend la numération acceptable même après un délai d'une heure, tandis que l'échantillon sanguin sera plus proche de la réalité.

B. — Technique de l'injection de la substance stimulante

Le choix de cette substance se fait en pratique selon les disponibilités avec l'hormone corticotrope lorsqu'on désire faire une investigation de la glande cortico-surrénale (Test de THORN n° 1) et le plus souvent avec l'adrénaline ou l'adrénochrome lorsque l'on désire faire une investigation du système hypophyso-surrénalien (Test de THORN n° 2).

Test de THORN n° 1 : L'A.C.T.H. est injectée par voie intra-musculaire à la dose de 25 mgr. Nous nous sommes contentés dans quelques cas d'une dose de 12 mgr, tout aussi satisfaisante obligés que nous étions de nous servir d'une récupération aseptique de fonds de flacons dont la concentration nous était connue.

La voie intra-veineuse a été expérimentée par SAYERS aux doses 25, 50 et 100 mgr., sans bénéfice appréciable sur l'éosinopénie tandis qu'elle entraîne des frissons et un fébricule qui ne sont pas souhaitables.

Il n'est pas signalé d'incidents sérieux à la suite de l'injection d'A.C.T.H. ARMOUR qui est actuellement la plus employée en France. Certains malades nous ont seulement signalé une sensation de soif passagère, et d'autres une céphalée vespérale.

Test de THORN n° 2 : L'adrénaline est habituellement injectée aux doses de 0,2 à 0,3 mgr. dans 200 cc. de sérum physiologique apyrogène par perfusion veineuse. La dose totale passe dans la circulation en une demi-heure environ. Cette méthode donnerait « un maximum de stimulation et le minimum d'effet indésirable » (THORN et Coll.).

Les voies sous-cutanée et intra-musculaire aux mêmes doses ont été pratiquées avec un succès identique. Mais le risque d'abcès les font souvent abandonner au profit de la voie veineuse. Il y aurait d'ailleurs intérêt à surveiller la qualité de l'adrénaline ; le mode de fabrication, la vieillesse du produit, etc..., peuvent amener un certain nombre de « déboires » (COSTE et Coll.).

L'adrénochrome est utilisé sous forme de semi-carbozone spécialisé sous le nom d'adrénoxyl (1) à la dose de 1/2 mgr. dans 10 cc. de sérum physiologique apyrogène en injection intra-veineuse. Celle-ci est poussée lentement en 2 à 3 minutes environ par la même aiguille que celle qui a servi au prélèvement sanguin (PERRAULT et Coll. Thèse de Bastard).

(1) Nous tenons à remercier ici les Laboratoires LABAZ à qui nous devons d'avoir pu pratiquer une grande quantité de tests avec ce produit.

La voie veineuse qui a été expérimentée pour la première fois par ces auteurs ne présente aucun danger. Nous n'avons jamais eu d'accidents sur les quelques 150 épreuves à l'adrénochrome que nous avons pratiquées. Il n'y a pas en particulier de réaction vaso-pressive, tout au plus certains malades nous ont signalé une céphalée frontale apparue dans la soirée.

Une malade qui présentait des troubles dysendocriniens et psychiques, qui avait en particulier une préoccupation hypochondriaque importante, s'est plainte d'une quantité de phénomènes subjectifs (insomnie, vertiges, troubles de la marche sans manifestations objectives) que l'on peut tenir pour des phénomènes pithiatiques.

Des doses de 1 mgr. que nous avons essayées dans quelques cas n'ont jamais été suivies d'accidents ni d'incidents immédiats ou lointains.

La voie intra-musculaire aux mêmes doses et même à des doses doubles n'offre pas d'avantages appréciables. Elle paraît même d'après essais provoquer normalement une éosinopénie moins prononcée que par la voie veineuse.

Les autres dérivés de l'adrénaline sont généralement employés par voie intra-musculaire. C'est ainsi que l'éphédrine a été utilisée à la dose de 3 cgrs et le tartrate de benzédrine à la dose de 10 mgr.

Les substances « Thorn-like », dont généralement employées par voie veineuse, car on cherche alors à provoquer une agression légère. LAROCHE et Coll. ont essayé l'injection intra-veineuse d'une goutte de T. A.B. diluée dans un sérum physiologique ; ils ont obtenu des réponses comparables à celles que provoque l'adrénaline.

Les auteurs américains qui ont expérimenté sur une assez grande échelle les tests métaboliques purs, pratiquent généralement l'hyperglycémie provoquée par ingestion de 50 grs de saccharose en une demi-heure.

Citons pour mémoire l'utilisation qui peut être faite de l'électro-choc, du « pain test » thermique, de l'effort musculaire et enfin de la vénipuncture simple, ou avec injection hydrosaline. Ces derniers paraissent intéressants pour mettre en évidence la réactivité nerveuse pure ; l'incidence de l'émotivité sur l'hypophyso-surrénale.

Tous ces procédés « Thorn-like » sortent du cadre d'une investigation de clinique courante, mais peuvent particulièrement trouver leur application à titre de recherche dans des centres de psychotechnie et de psychiatrie bien organisés, par exemple. Il reste à étudier le problème de la coloration et de la numération des P.E. Cette études est cruciale pour la valeur de ces épreuves.

C. — Technique de la numération directe des P. E.

Son principe général consiste à visualiser électivement les polyéosino tandis que doivent être éliminés les globules rouges, susceptibles par leur densité au mm3, de gêner la numération. Il existe deux méthodes qui répondent aux conditions générales requises : la méthode de DUNGER et

la méthode plus récente de RANDOLPH. La première étant la plus communément employée, nous la prendrons pour type de description, car elle ne diffère en fait de la seconde, que par la composition du colorant et son incidence sur les erreurs techniques.

En pratique, on prélève avec une pipette à numération blanche, un peu de sang oxalaté, de façon à obtenir une dilution, soit au 1/10, soit au 1/20, avec un mélange à base d'éosino-acétone de la formule suivante :

— éosine aqueuse à 1 %	10 gr.
— acétone	10 gr.
— eau distillée	100 gr.

La dilution au 1/20 semble meilleure dans le cas d'hyperéosinophilie ou même d'éosinophilie normale, tandis que la dilution au 1/10 est préférable lorsqu'il y a éosinopénie avant l'épreuve. Le contenu de la pipette est agité sans brutalité pendant 30 secondes pour éviter toute spoliation des P.E., susceptible de fausser la numération. On laissera ensuite glisser la dilution par capillarité dans une cellule de Nageotte. (Les auteurs anglo-saxons utilisent la chambre de Lévy ou la chambre de Fuch-Rosenthal). Le compte direct du nombre des P.E. est effectué après 3 minutes, de sorte que ces cellules aient eu le temps de se déposer. On examine alors au microscope avec un objectif français n° 5, ou américain marqué 1/40. Les polynucléaires éosinophiles sont facilement reconnaissables à leurs granulations rouges sombres et denses, qui enserrant souvent l'espace clair du noyau non coloré.

La numération portera sur 4, 8, 10 rectangles et plus, de la cellule de Nageotte. Le report au mm³ se fait ensuite par un calcul rapide selon le degré de dilution employé. Nous avons habituellement compté les P. E. sur 4 rectangles et lorsque la répartition ne nous paraissait pas égale sur un nombre plus important de rectangles. Le liquide éosino-acétone détruit les globules rouges sous l'influence de l'hypotonie de la solution. De nombreux auteurs pensent qu'il a aussi une action lytique vis-à-vis des P.N. et de lymphocytes. La protection des P.E. serait due à la présence d'acétone. SPIES et MEYER ont observé que lorsqu'il y avait beaucoup de granulations éparses dans la dilution, témoin de l'éclatement des P.E., il suffisait d'ajouter quelques gouttes d'acétone au diluant et de refaire une numération, pour obtenir leur disparition et une augmentation du nombre des éosinophiles. Il serait même possible, en élevant la teneur en acétone de la solution, de protéger les P.N.

D'après d'autres auteurs, il paraîtrait que les leucocytes non éosinophiles ne seraient pas tous détruits. Une agitation un peu prolongée de la dilution visualiserait un certain nombre de ces cellules, seulement délimitées par leur pourtour coloré. Ce phénomène serait dû à l'absorption d'éosine et à la plicature plus ou moins importante des membranes cytoplasmiques (PERRAULT). Il faudrait aussi faire intervenir le rôle de la résistance propre des polynucléaires qui serait variable, d'un individu à l'autre, selon les maladies (PINEL).

Nous avons remarqué avec une certaine constance que c'était les malades les plus atteints qui avaient le nombre le plus important des leucocytes non éosinophiles et même quelquefois de globules rouges visibles. Cette observation ne paraît nullement imputable au vieillissement du liquide de dilution ou bien à toute autre faute technique.

Quoi qu'il en soit, si l'acétone est le facteur de protection des P. E., sa volatilité à température ordinaire explique qu'il soit recommandé de conserver la solution éosine-acétone à la glacière. En vieillissant, on voit constamment apparaître dans le liquide une floculation filamenteuse gênante qu'il faut éliminer par filtration ou mieux encore en changeant la solution très fréquemment.

Il faut cependant reconnaître que la protection des P. E. par l'acétone est toute transitoire. Une étude précise des variations numériques en fonction du temps de contact de 5, 20 et 80 minutes modifie assez rapidement le taux des P. E. au mm³. Avec un contact de 5 minutes, il est observé par HENNEMAN et Coll., entre autres, un taux de 161 P. E. au mm³, cette même dilution, après 20 minutes, ne contient plus que 66 P. E. au mm³. Nous nous sommes servis des chiffres rapportés par ces auteurs pour bâtir les courbes des taux de 5 à 20 minutes et nous avons obtenu par extrapolation qu'en 10 minutes, temps moyen de contact pour nos numérations, la diminution des P. E. se situait entre 18 et 28 %, soit en moyenne 21 %. Ces considérations montrent impérativement l'importance du facteur temps au cours de ces numérations. Le moment où elles doivent être faites après le prélèvement de sang a aussi son importance, elles ne devront pas, en effet, être différées au delà d'une heure.

On appellera, à l'instar de HENNEMAN et Coll., « l'âge du sang » le temps qui s'écoule entre le moment où il est prélevé et celui où est faite la numération. A l'étude critique des résultats rapportés par ces auteurs, il ressort que pour un sang ayant 0,2 et 4 heures d'âge et un temps de contact sans diluant de 5 minutes, la différence moyenne du nombre des P. E. trouvés ne dépasse guère 20 %, alors que pour un âge de deux heures et un temps de contact de 20 minutes, par exemple, il est observé une diminution moyenne de 40 % de P. E. L'examen d'un sang immédiatement après son prélèvement et de 4 heures d'âge à la température du laboratoire nous a montré des diminutions des P. E. du même ordre que celles observées par HENNEMAN et Coll., alors que du sang de 1 heure d'âge ne présente que rarement des variations aussi sensibles. Il faut donc penser que le vieillissement fragilise les P. E. vis-à-vis de la solution éosine-acétone et probablement aussi vis-à-vis de diverses influences mécaniques nécessairement occasionnées par les manipulations (à noter en particulier l'obligation d'homogénéiser un sang dont les hématies sont sédimentées). On peut penser enfin que toutes choses égales, il ne faut pas attendre grande précision d'une numération faite sur un sang de plus d'une heure d'âge.

Méthode de RANDOLPH. — Cet auteur utilise un mélange extemporané à parties égales des solutions 1 et 2 de formule suivante :

- | | |
|------------------------------|-------|
| 1. — bleu de méthylène | 0,1 % |
| Propylène glycol | 50 cc |
| eau distillée | 50 cc |
| 2. — rouge de Phloxine | 0,1 % |
| Propylène glycol | 50 cc |
| eau distillée | 50 cc |

Le mélange n'est utilisable que pendant 4 heures, il colore en 15 minutes des P. E. et les autres leucocytes.

En 1949, HENNEMAN, WEXLER et WESTERHOUSE ont modifié ce colorant et proposé une solution du type suivant :

- | | | |
|--------------------------|-----------|----------|
| — Phloxine | } 0,05 gr | |
| — Propylène glycol | | aa 50 cc |
| eau distillée | | |

Elle ne colore que les P. E. en 15 minutes environ. Le reste de la numération s'effectue en tous points comme il l'a été précédemment, exposé pour la méthode de DUNGER. L'avantage du liquide de RANDOLPH est de ne pas être éosinolytique, même avec un temps de contact prolongé. Malheureusement, ses constituants sont des produits rares et onéreux en France. Il ne semble pas que cette méthode soit utilisée couramment jusqu'ici dans notre pays.

D. —Analyse des erreurs

Si le nombre des P. E. est suffisamment important, la précision espérée au cours de la numération est du même ordre que celle des numérations leucocytaires simples, voisine de 7%. Un écart significatif serait alors d'environ 10 % (PINEL), le calcul des probabilités pourrait être fait à partir de la formule générale

$$P = \frac{K}{2 \pi \sqrt{2 \pi m}}$$

K étant la constante numérique fonction de la dilution du temps et du volume sur lequel s'effectue la numération ; m étant la moyenne du nombre des P. E. de chacun des rectangles de la cellule. Mais il serait alors nécessaire de tenir compte dans ce calcul de la variable temps. Aussi devra-t-on, pour se rapprocher de conditions acceptables, ramener cette variable à un maximum de constance, c'est-à-dire que le contact des P. E. avec l'éosine-acétone devra être le plus court possible et relativement constant pour toutes les numérations.

Lorsqu'on veut établir les limites d'interprétabilité de l'épreuve, on est conduit à rechercher le sens et l'importance des diverses erreurs possibles. Les voici classées par ordre d'importance croissante :

1° Lorsque l'on n'a pas filtré la solution oxalatée pour la préparation des tubes, il se produit des amas éosinophiles ronds qui peuvent en imposer pour des P. E. (THORN). Cette erreur par excès nous paraît de

bien faible importance lorsque l'opérateur a tant soit peu l'habitude de ces numérations ;

2° Une autre erreur par excès peut être due à la visualisation des leucocytes non éosinophiles. Cependant, avec un éclairage suffisamment intense et la suppression du condensateur, il est possible de faire une facile discrimination et d'éviter cette erreur ;

3° La présence de petits caillots où s'agglutinent les P. E. peut troubler leur numération. C'est là une erreur évitable aussi si l'on prend le plus grand soin à la préparation des tubes oxalatés et si on les remue doucement dès que le sang y est versé. C'est une erreur par défaut qu'il est souhaitable d'éviter ;

4° Le vieillissement du sang, la sédimentation des hématies et toutes les conséquences mécaniques des manipulations causent une erreur par défaut qui n'est manifeste qu'après deux heures « d'âge », la précaution simple de toujours faire la numération dans l'heure qui suit son prélèvement la ramène à peu de choses ;

5° Enfin, une erreur par défaut se produit obligatoirement en rapport avec le temps de contact des P. E. et de la solution d'éosine-acétone. Elle est déjà après 10 minutes de l'ordre de 20 %. Cette erreur paraît la plus difficilement évitable et le seul moyen serait sans doute d'employer le colorant de RANDOLPH. Il faut toutefois remarquer qu'elle n'est pas soumise au hasard et qu'elle reproduit pour un temps et un sang donné des différences peu marquées d'une numération à l'autre.

Si donc la numération directe des P. E. est en elle-même discutable avec la méthode de DUNGER, elle est, toutes choses égales, valable lorsqu'il s'agit de comparer deux numérations chez un même sujet.

De l'examen de toutes ces sources d'erreurs, il ressort qu'elles sont, pour la plupart, évitables ou de peu d'importance ; une seule inévitable se reproduit à chaque numération. Elle est proportionnelle au temps de contact avec l'éosine-acétone et se fait en diminution du nombre des P. E. Il suffira donc de respecter d'une part un intervalle de temps du même ordre dans la durée des numérations, pour obtenir une probabilité d'erreurs de même importance sur les deux chiffres obtenus.

Si, par exemple, le nombre des P. E. est de 100 et que la destruction pour un temps de contact de 10 minutes est de 20, le nombre trouvé sera de 80. A la deuxième numération, si le nombre diminue au cours de l'épreuve de 50 P. E., pour un temps de contact de 10 minutes la déperdition sera de 10 et le nombre trouvé par l'opérateur sera de 40. Le rapport des deux nombres réels N et M sera égal au rapport des deux nombres trouvés d N et d M, soit :

$$\frac{100}{50} = \frac{80}{40} \quad \text{qui peuvent s'écrire encore} \quad \frac{N}{M} = \frac{dM}{dN} = \text{constante}$$

Dans les deux cas, on remarquera que la chute exprimée en % sera de 50 % et le rapport en % pourra être considéré comme exact. A

noter que l'équation ci-dessus est juste pour un temps de 10 minutes, mais que pour un temps plus long elle ne serait plus du tout valable.

La conséquence pratique immédiate est de toujours se placer dans les mêmes conditions techniques au cours des deux numérations des P. E. de l'épreuve de THORN. Ainsi les résultats obtenus seront une image fidèle de la variation réelle de l'éosinophilie. On ajoutera enfin que les diminutions de P. E. constatées au cours de l'épreuve seront d'autant plus valables que l'étude de la courbe nycthmérale des P.E. est le plus souvent ascendante (conf. page 15).

Toutes ces données fondent techniquement parlant la valeur du test de THORN. Nous en retirerons les règles simples suivantes :

a) L'âge du prélèvement de sang devra être autant que possible inférieur à une demi-heure, et identique pour les deux numérations ;

b) Toutes les préparations utilisées seront soigneusement filtrées et le liquide oésine-acétone sera fréquemment renouvelé, afin d'éviter à tout prix les erreurs par excès qui seraient très nuisibles à la valeur de l'épreuve, car imprévisibles et ne se reproduisant pas forcément.

c) La dilution du sang dans l'éosine-acétone doit être faite immédiatement avant la numération et le temps de contact ne point dépasser 1/4 d'heure. On essaiera d'effectuer autant que possible les deux numérations dans un délai identique.

La précision ainsi espérée dans le rapport des deux numérations sera de l'ordre de 10 à 20 % et la sensibilité techniquement appréciable paraît suffisante pour objectiver les variations en moins ou en plus autour de 15 % du chiffre initial.

Une telle possibilité de discrimination est-elle comparable à celle que l'on pourrait obtenir avec l'étude de la variation lymphocytaire préférée par certains auteurs. Il ne semble pas. La numération des lymphocytes comporte, en effet, deux opérations : numération blanche globale et recherche du pourcentage de la formule. L'exactitude de cette dernière est tributaire de la façon dont a été faite l'étalement sanguin, car la répartition des globules blancs dépend de la pression et de la vitesse avec lesquels le frottis est effectué. Les causes d'erreurs sont multiples et difficilement prévisibles. Si l'on considère que le nombre des lymphocytes est relativement élevé et que de l'avis unanime des auteurs les variations observées du nombre de ces cellules ne dépasse généralement pas le plafond de 50 %, il faut penser que cette méthode n'espère pas une précision discriminatoire suffisante pour être préférée à la numération des P. E. Son intérêt paraît surtout statistique.

La valeur technique et théorique des épreuves de THORN, limitée à la numération des P. E., va permettre d'établir quelques schémas d'interprétation.

INTERPRETATION DES EPREUVES DE THORN

On doit tenir compte dans cette étude, d'une part, de la norme des variations éosinophiliques selon les stimulants employés et, d'autre part, des limites d'appréciation que permet la technique.

1° Interprétation des tests à l'A.C.T.H.

Avec 25 milligrammes d'A.C.T.H., THORN et Coll. observent sur des sujets normaux une chute moyenne des P. E. de 75 % du chiffre initial. Ils ont proposé comme chiffre limite correspondant à la normale une chute se localisant autour de 50 % et plus. L'épreuve serait alors dite positive et correspondrait à une réponse cortico-surrénalienne normale. A l'opposé, pour ces auteurs, et avec eux la plupart de ceux qui ont repris cette étude, une chute moins importante que 50 % du chiffre initial est considérée comme insuffisante. Le test est alors dit négatif, ce qui, en d'autres termes, indique un défaut de réponse de la glande cortico-surrénalienne.

Nous avons trouvé dans les quelques épreuves que nous avons pratiquées avec 25 milligrammes d'A.C.T.H. (ARMOUR), une réponse éosinopénique dépassant 50 % selon la règle. La chute moyenne était de 71 %, ce qui s'avère très voisin des résultats observés par THORN.

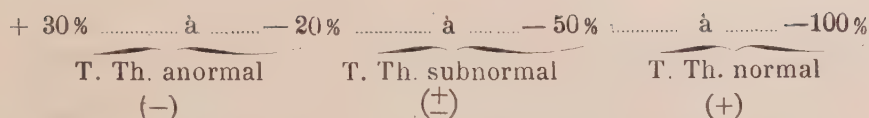
COSTE et Coll., avec 20 milligrammes d'une hormone corticotrope de leur fabrication obtiennent une chute moyenne de 60 % et les 2/3 de leurs malades présentent une chute supérieure à 50 %.

Avec une dose de 12 milligrammes d'A. C. T. H., nous avons observé sur un nombre restreint de sujets une chute moyenne de 57 %. Il paraît permis de remarquer que dans ces conditions, il est difficile de fixer à 50 % la limite de la normale, car les résultats se localisent pour la plupart autour de ce chiffre qui avait été fixé arbitrairement pour une dose de 25 milligrammes.

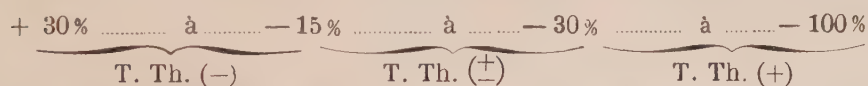
On conçoit aisément, en effet, que l'interprétation soit alors particulièrement délicate. Il n'est pas douteux que certains malades, avec une réponse se situant entre 30 et 50 %, ne peuvent être considérés comme des insuffisants surrénaux. Il y a, semble-t-il, entre ces deux chiffres une zone d'ambiguïté ; or, une chute de 30 % des P. E. techniquement acceptable ne peut nullement être considérée comme étrangère à la sécrétion de la cortico-surrénale. Comme nous l'avons vu précédemment, les variations spontanées n'atteignent pas normalement ce taux sans intervention des corticoïdes. En fait, il n'existe pas de cause éosinopénique aussi rapide et de cet ordre autre que la sécrétion hormonale d'oxystéroïde.

Il paraît donc logique d'interpréter une chute des P. E. située entre 30 et 50 % comme une diminution de la réserve surrénalienne ou un abaissement du seuil d'excitabilité plus qu'une absence de réponse réelle.

Aussi, peut-on proposer le schéma d'interprétation suivant pour 25 milligrammes d'A.C.T.H.



Ce schéma valable pour 25 milligrammes ne l'est plus pour 12 milligrammes d'A.C.T.H. Voici ce qu'il peut devenir :



L'intensité de l'excitation diminuant la zone d'interprétation normale gagne sur la zone subnormale qui elle-même se rétrécit et devient ainsi plus ambiguë.

2° Interprétation des tests à l'adrénaline.

Pour 3/10 de mmgr. la chute moyenne observée par THORN est de 63 %, par LAROCHE de 66 %, par COSTE de 45 %.

Initialement l'interprétation était basée sur les mêmes normes que pour le test à l'A.C.T.H. Une chute voisine de 50 % est considérée comme normale et le test positif.

Mais, on sait les objections qui ont été faites à l'emploi de l'adrénaline et la discordance des résultats obtenus chez les Addisoniens (cf. 1re partie). Aussi est-il à notre sens, impossible d'établir un schéma d'interprétation comparable à celui qui peut être envisagé pour l'épreuve à l'A.C.T.H.

3° Interprétation des tests à l'adrénochrome.

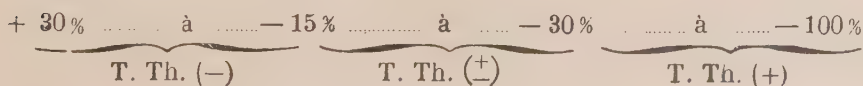
La chute moyenne des P.E. observé par PELLAULT et Coll. dans des cas normaux est très voisine de celle que provoque d'adrénaline.

Sur un lot de 40 malades sélectionnés cliniquement et qui peuvent avec certitude être considérés comme normaux du point de vue hypophyso-surrénalien, la chute moyenne que nous avons observée a été de 52 %. Elle est comparable à celle que produit 12 mgr. d'A. C. T. H. (ARMOUR).

PERRAULT et Coll. pensent que « l'épreuve est négative (anormale) lorsque le nombre des éosinophiles et des lymphocytes ne subit aucune modification au cours de l'épreuve ou augmente ».

« Nous pensons, écrivent-ils, qu'il y a une certaine proportionnalité entre l'intensité de la chute des éléments et la valeur fonctionnelle surrénale ».

Comme techniquement la discrémiation espérée se situe entre 10 et 20 %, l'interprétation sera possible selon un schéma sensiblement le même que pour 12 mgr. d'A.C.T.H.



La signification générale d'une réponse normale, positive serait d'après PERRAULT que « la réactivité hypophyso-surrénale » serait conservée.

Entre —15 % et —30 % se localise une zone d'interprétabilité délicate, mais possible, suggérant que la « réactivité » est sub-normale.

Une chute moins importante que —15 % peut être considérée comme négative (anormale) comme il apparaîtra bientôt l'hyporéactivité sera rapportable soit à un trouble périphérique du métabolisme et de la régulation des sécrétions cortico-surrénales soit à un trouble de la fonction corticotrope de l'hypophyse, soit enfin à un épuisement des possibilités de réponse cort.-surr.

Le problème important se pose de savoir quel est le taux de P.E. qu'il faut tenir pour normale et quelle est l'incidence sur l'interprétation de l'hyper-éosinophilie.

Taux normal des P. E. ; l'éosinophilie ; problème de l'ALLERGIE

A) Taux normal des P.E. :

Bien que le taux réel des P.E. soit certainement supérieur à celui qui est obtenu par numération directe, ces chiffres conservent une valeur relative puisqu'ils sont en fait plus juste que ceux fournis par la numération et formule leucocytaire.

Le taux normal des P.E. trouvé à la numération par la méthode de DUNGER, varie entre 100 et 300 au mm³, en l'absence de toute agression actuelle au sens général du terme (THORN). Il faut sans doute étendre le nombre normal des P.E. jusqu'à 800 au mm³ en milieu tropical, du moins est-ce là ce que l'on peut conclure du grand nombre de numérations que nous avons effectué.

On a en effet, isolé deux groupes de malades sans distinction clinique ; l'un de 69 individus parmi la population normale des services médicaux de l'hôpital militaire d'instruction du corps de Santé Colonial Michel-Lévy, constitué surtout de malade d'origine africaine ou rapatrié des zones tropicales ; l'autre, de 21 individus d'un service de médecine des hôpitaux de l'Assistance Publique pour la plupart d'origine provençale.

Dans le tableau ci-dessous nous avons groupé par taux de P.E. croissant les numérations effectuées dans les deux groupes d'individus.

1° 21 Malades Autochtones

Nombre de P.E. au mm ³	0 à 200	200 à 300	300 à 400	400 et plus
Nombre de malades.....	15	3	2	1
% d'individus	70 %	16 %	9,4 %	4,6 %
	soit 86 % entre 0 et 300 au mm ³		soit 14 % de plus de 300 au mm ³	

2° 69 Malades en milieu tropical

Nombre de P.E. au mm ³	0 à 200	200 à 300	300 à 400	400 et plus
Nombre de malades.....	20	20	9	20
% d'individus	29 %	29 %	13 %	29 %
	soit 58 % entre 0 et 300 au mm ³		soit 42 % de plus de 300 au mm ³	

Du simple examen de ce tableau, il ressort statistiquement :

a) Que 86 % des individus d'une population hospitalière originaire des pays tempérés ont une éosinophilie entre 0 et 300 P.E. au mm³.

b) que 58 % des individus d'une population hospitalière, originaires ou ayant séjourné en milieu tropical, présente une éosinophilie comparable.

Des chiffres considérés comme normaux ne sont donc plus vrais pour cette dernière, puisque 42 % d'entre eux ont plus de 300 au mm³. Il faut très certainement rapporter ce fait qui n'a rien de nouveau au poly-parasitisme interstinal et sanguicole de ces malades.

B) *Problème de l'hyperéosinophilie, incidence sur l'épreuve.*

THORN rapporte dans ses travaux que la seule cause de perturbation des épreuves est due à l'hyperéosinophilie d'origine allergique.

Avec l'A. C. T. H. cela n'est pas sans nous étonner. En effet, expérimentalement, la cortisone peut être considérée comme un antagonisme de l'histamine (BRAIN et Coll., SELYE et Coll.). L'hormone corticotrope est susceptible en clinique d'améliorer certaines maladies particulièrement hyperéosinophiliques comme l'état de mal asthmatique, les syndromes de Loefflers, et d'entraîner parallèlement une chute importante des P. E. de l'ordre de 80 % (COSTE et Coll., HERBERT et Coll.). Cependant, dans « la période fébrile » de la trichinose et l'hyperéosinophilie tropicale, elle ne provoquerait que peu de variation du nombre des P. E.

De plus, il est difficile de comparer et de mettre sur le même plan les changements observés dans deux exemples rapportés par THORN, qui concernent un asthmatique et un neurasthénique :

Asthme	985 P.E. au mm ³	
	187 P.E. au mm ³	— 81 %
Neurasthénique	85 P.E. au mm ³	
	7 P.E. au mm ³	— 86 %

La chute est relativement bien plus élevée dans ce dernier cas. Quelle explication donner ? Pour THORN, il s'agirait d'une « stéroïd fastness », c'est-à-dire une stéroïde-résistance des P.E. qui s'établirait dans certaines conditions, ou bien d'une éosinopoïèse qui excéderait la destruction par les corticoïdes. Dans une étude plus particulière de l'hyperéosinophilie, des bilharziens et des filariens, HERNANDEZ et Coll. ont relevé au cours

du test à l'adrénaline des chutes éosinophiliques, à peu près aussi intenses que normalement.

GUINET et Coll. de Lyon, rapportent de leur côté n'avoir pas constaté de changement notable avec la même épreuve chez un malade ayant plus de 10.000 P.E. et porteur de distomatose hépatique.

Nous avons sélectionné parmi nos résultats :

5 Tests de THORN à l'A.C.T.H. (12 mmr.).

11 Tests de THORN à l'adrénochrome, chez les malades porteurs d'une éosinophilie à plus de 800 P.E. au mm³.

1) à l'A.C.T.H.

	Après	Avant	
N.. Sequelles de SCRUB-TYPHUS	1464	384	— 73 %
D.. Trypanosomiasse nerveuse	2200	36	— 97 %
B.. Amibiase intestinale	1170	640	— 46 %
P.. » »	800	380	— 52 %
G.. Polyarthrite chronique grave	1240	600	— 51 %

2) à l'adrénochrome :

B.. Hyperéosinophilie isolée chez un porteur d'ankylostomes	9080	8140	— 10 %
T.. Nord-Africain. Anémie macrocytose ..	3316	2180	— 33 %
D.. Noir .. polyparasitisme intestinal et sanguin	2320	1340	— 24 %
A.B. Nord-Africain ; anémie fébrile d'étiologie indéterminée	1924	2100	+ 6 %
K.. Noir.. Maladie de HANSEN, <i>asthme</i>	1632	848	— 11 %
DZ. Légionnaire. Après traitement d'un accès palustre de reviviscence	1648	1417	— 14 %
V.. Porteur de kystes d'amibes dys. Ascariodiose	1200	640	— 46 %
H.. Convalescence de crise rhumatis.	1184	900	— 32 %
M.. Noir.. Maladie de HANSEN Filariose ..	982	658	— 28 %
BE.. Nord-Africain. Ictère par hépatite	928	668	— 28 %
NM.. » » convalescence de scrub - typhus	876	704	— 20 %

Statistique sur 11 malades, d'après l'interprétation habituelle, on a eu :

- 4 malades avec une réponse normale.
- 4 malades avec une réponse subnormale.
- 3 malades avec une réponse anormale.

Soit 73 % des individus avec une réponse voisine de la normale et 27 % d'anormaux, ce qui n'apparaît pas être une proportion beaucoup plus élevée que d'habitude si l'on considère que nombre de ces malades

sont gravement touchés. Le déplacement des résultats se fait vers la zone subnormale.

Il faut cependant reconnaître que tous les résultats ne concordent pas toujours avec une notion de gravité spéciale, en particulier pour le premier malade de la série ci-dessus, qui présente 9080 P.E. au mm³. On peut donc penser en plus des explications de THORN, que la technique a d'autant plus de chance d'être défailante, que le taux des P.E. est plus élevé. A partir de 800 à 1.000 au mm³, les chances d'erreur en rapport avec le coefficient personnel de l'opérateur, augmentent très rapidement.

Il faudra en tenir le plus grand compte lorsqu'il s'agira d'interpréter les résultats.

Il ressort de cette analyse que :

a) La séparation en tests positifs et tests négatifs, entraîne une zone d'ambiguïté située entre des chutes de 15 et 30 %.

b) La précision espérée dans le rapport des deux numérations est suffisant pour accorder une certaine valeur à des chutes plus élevées que 10 %.

c) Le schéma adopté pour l'interprétation des résultats sera donc, pour des doses de 1/2 mmgr. d'adrénochrome et 12 mmgr. d'A.C.T.H. :

1) Entre — 30 et — 100 % de chute = réponse normale (+).

2) Entre — 30 et — 15 % environ une réponse diminuée subnormale (— +).

3) Entre — 15 et + 20 ou plus une réponse anormale (—).

d) L'hyperéosinophilie ne semble pas avoir d'incidence sur l'épreuve qu'à partir de taux de P.E. voisin de 800 au mm³ et plus, en déplaçant alors les résultats vers la zone d'ambiguïté (subnormale).

En possession de bases physiologiques solides, d'une technique de numération des P.E. et d'un schéma général d'interprétation, en un mot d'un instrument de travail, nous pouvons sans plus attendre présenter un exposé statistique et analytique de nos résultats.

RESULTATS DE 124 TESTS DE THORN A L'ADRENOCHROME

L'épreuve modifiée par PERRAULT et collaborateurs qui utilisent 1/2 milligramme dans 10 cc. de sérum physiologique par voie veineuse a été choisi parce que très maniable et sans aucun inconvénient pour le malade.

L'idée directrice qui nous a guidés a été initialement de confirmer que l'adrénochrome était capable d'entraîner une éosinopénie comparable à celle qui est observée avec l'adrénaline ou encore avec 12 mgrs d'A.C.T.H.

Une étude statistique de nos résultats montrera suffisamment semble-t-il ce dernier point. Aussi, insisterons-nous particulièrement sur la réponse à l'adrénochrome dans un certain nombre de maladies qui permettront en même temps de soulever divers problèmes et quelquefois d'y répondre.

Etude statistique

La technique des numérations employée est totalement conforme à celle que nous avons précédemment fixée. Elle a été scrupuleusement suivie et tous les tests ont été effectués par le même opérateur.

Les résultats sont exprimés en pourcentage de variations de P.E., précédés du signe + lorsqu'elle se fait en augmentation et du signe — lorsqu'elle se fait en diminution. Un total de 124 tests de THORN (T. Th.) à l'adrénochrome a été effectué sur 91 malades pour la plupart population des services médicaux et neuropsychiatriques de l'hôpital Michel-Lévy. Les autres étaient des malades des services médicaux de l'hôpital civil.

Il faut noter que parmi les tests effectués à l'hôpital militaire, 18 l'ont été sur des Nords-Africains et 16 sur des Noirs africains.

Les malades ont été sélectionnés les uns parce qu'ils étaient atteints d'une affection bénigne ou guérie, destinés à servir en quelque sorte de témoins ; les autres, du fait de leur maladie ou des médications qu'il recevaient.

L'épreuve a été répétée jusqu'à trois et quatre fois chez le même sujet, afin de confirmer ou de déceler les contradictions dans les résultats ou encore de suivre l'évolution parallèle de la clinique et de l'épreuve. On ne devra pas, dans ces conditions, s'étonner de trouver dans nos résultats un nombre d'épreuves négatives relativement important

Tous les tests sont colligés sur le tableau ci-dessous :

En face d'une échelle de pourcentages a été figuré en chiffre et graphiquement le nombre d'épreuves qui s'y trouve localisé.

Cette classification se fait par dizaine. Par exemple une chute se localisant entre 45 et 55 % sera arrondie à 50 %.

*Tableau des répartitions
des diverses épreuves à l'adrénochrome*

Nombre des tests effectués	Pourcentage de variations des P.E.	Graphique représentant le nombre de tests et leur répartition	
3	autour de 80%	xxx	} 53 % des épreuves sont positives
6	autour de —70%	xxxxxx	
5	autour de —60%	xxxxx	
21	autour de —50%	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	
14	autour de —40%	xxxxxxxxxxxxxxxxxx	
17	autour de —30%	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	} 19 % sont subnormales
15	autour de —20%	xxxxxxxxxxxxxxxxxx	
9	autour de —10%	xxxxxxxxxx	

12	de —9 à +5%	xxxxxxxxxxxxx	} 28 % sont anormales
11	autour de +10%	xxxxxxxxxxxxx	
6	autour de +20%	xxxxxxx	
3	autour de +30%	xxx	
2	autour de +40%	xx	
124 Total			

1) Sur 124 épreuves, 66 ont été positives ou normales, soit 53 % des malades que nous avons soumis à celles-ci.

2) 24 ont été subnormales soit 19 %.

3) 34 ont été négatives soit 28 %.

De leur côté, PERRAULT et Coll. ont rapporté sur un ensemble de 130 tests :

2 à l'A.C.T.H.

47 à l'adrénaline,

81 à l'adrénochrome,

que l'épreuve a été 46 fois positive sans contestes (soit 28 %) et 21 fois négative (soit 16 %).

Il y a donc 54 % d'épreuves qu'ils n'ont pas interprétés. Dans la thèse de BASTARD leur élève nous relevons sur un ensemble de 80 tests à l'adrénochrome : 25 épreuves positives soit 31 % et 18 épreuves négatives soit 22,5 %.

Si l'on compare nos résultats à ceux de ces auteurs, on a constaté que nous avons obtenu une proportion de tests positifs dans un nombre plus important de cas (52 %). Il est vrai qu'ils font intervenir dans l'appréciation de leurs résultats la numération des lymphocytes ce qui entraîne un nombre très important de discordances puisqu'ils signalent que dans 55 cas ils ont observé une éosinopénie isolée, les lymphocytes ne variant pas ou augmentant. L'inverse ne s'est produit que dans 18 cas. Ceci n'est pas pour surprendre si l'on songe que le compte des lymphocytes est soumis à un nombre très important d'erreurs. Il y a là, la confirmation si besoin en était de l'intérêt d'adopter une seule technique précise et simple. Enfin, la différence entre nos résultats et ceux des auteurs doit être aussi rapportée au fait que la plupart de nos sujets soumis à l'épreuve et qui ont un test positif étaient des malades guéris.

a) Tests positifs :

A l'examen du tableau récapitulatif on doit noter que c'est autour d'une chute de 30 à 80 % que se localise le nombre le plus important de tests à l'adrénochrome par rapport à la répartition générale (le maximum est localisé autour de —50 %).

A priori, donc la répartition des résultats ne semble pas répondre à une loi du hasard, et statistiquement on peut en interpoler que le plus grand nombre d'une population non hospitalière a toutes chances de répondre à l'épreuve par une éosinopénie de 30 à 80 % du chiffre initial.

La chute moyenne observée est alors de — 48 %.

Sans attacher grande valeur à l'expérience que nous avons faite de mettre 1 ou 2 gouttes d'adrénochrome dans du sang oxalaté et de faire une numération avant, 4 heures et 8 heures après, qui nous a montré une diminution du nombre des P.E. n'excédant pas celle qui est due au vieillissement, on peut supposer comme fort improbable l'action éosino-lytique directe de cette substance en injections.

Nous sommes donc en quelque sorte fondés indirectement de rapporter la positivité de ces épreuves à un fonctionnement hypophyso-surrénal normal.

De plus, l'action éosinopéniante ne paraît pas être due à l'injection intra-veineuse seule, bien que celle-ci puisse très certainement chez des sujets pusillanimes provoquer une éosinopénie du même ordre. Pratiquement l'épreuve n'a été positive que dans un seul cas très grave, il s'agissait d'une hypertension artérielle œdémateuse ; CH... avant 132 P.E., après 60, — 51,5 %.

b) Tests subnormaux :

24 tests ont été subnormaux. La limite inférieure de cette zone d'interprétation a été arbitrairement fixée à —15 %.

Au-dessous, la réaction éosinopéniante même légère peut être marquée par les erreurs techniques tandis qu'une absence de réactions peut se traduire par une variation du même ordre. Une chose paraît certaine toutefois l'éosinopénie n'a pas été intense et donc elle n'est pas normale. Mais il est impossible de savoir si elle est franchement négative ou transitoirement diminuée d'intensité. Aussi par prudence sont-elle classées comme réponses à la limite du normal (subnormal).

c) Tests négatifs :

34 tests ont été trouvés ne pas répondre par une éosinopénie, 23 n'ont pratiquement pas montré de variations de l'éosinophilie, 11 tests ont montré une augmentation nette du nombre des P.E. Elle atteint dans deux cas 39 % du nombre initial.

Tests à l'A.C. : TH, et associés à l'Adrénochrome

Cette épreuve n'a été possible que dans un nombre assez restreint de cas en raison de la rareté du produit.

— 8 tests avec 12 mgr. ont été pratiqués chez des sujets particulièrement sélectionnés pour la négativité de leur T. THORN à l'adrénochrome.

— 11 tests avec 25 mgr.

Compte tenu des différences d'interprétabilité selon les deux dosages employés, la répartition se fait comme suit :

Tableau des tests à l'A.C.T.H.

Sens de la réponse	T. Th. négatif	T. Th. subnormal	T. Th. positif
Nombre	2	2	15
Diagnostic de la maladie	1) Diabète, acromagalie, Pa- get. 2) Emphysème, cardiaque, décompensé, H. T. A., Obésité.	1) Maladie de Hanot. 2) Polyarthrite chronique poussée évolutive.	4 polyarthrites. 1 rhumatisme endocrinien. 2 RAA stabilisées. 8 divers.

On a pu coupler 11 fois les deux tests.

Tableau des tests couplés
(A.C.T.H. - Adrénochrome)

Réponses associées	A.C.T.H. + Adrénochrome +	A.C.T.H. + Adrénochrome + —	A.C.T.H. — Adrénochrome —	
Nombre	5	1	1	Total 7
Diagnostic	Rhumatisme et divers	Maladie de Hanot.	Diabète acromégalique Paget.	
Réponses dissociées	A.C.T.H. + Adrénochrome —	A.C.T.H. + Adrénochrome + —	A.C.T.H. + — Adrénochrome +	
Nombre	4	1	1	Total 6
	2 maladies du sommeil 1 rhum. endocrinien. 1 psychose dépressive.	Convalescent de ricokettsioses (2 mois de différence entre les 2 tests.	Polyarthrite chronique évolutive.	

Si l'on se souvient que le choix des malades n'a pas été fait au hasard, on constatera que le plus souvent, à un test à l'A.C.T.H. positif, correspond un test à l'adrénochrome normal, lui aussi.

Il n'a jamais été observé de dissociation franche dans laquelle la réponse de l'adrénochrome aurait été présente, alors qu'il n'y aurait pas eu de réponse à l'injection d'hormones corticotropes ; ce qui aurait indiqué que l'épreuve à l'adrénochrome se montre en défaut.

Le seul cas qui se rapprocherait de ce genre de dissociations ne s'est produit qu'une fois d'une façon très imparfaite chez un malade atteint de polyarthrite chronique. Celui-ci avait eu un test positif à l'adrénochrome et au cours d'une poussée évolutive, il a présenté une réponse diminuée à l'injection à l'A.C.T.H., mais à la limite du normal.

Cette constatation nous fonde indirectement à considérer que l'épreuve à l'A.C.T.H. et adrénochrome couplés sont d'un intérêt capital dans l'exploration du système hypophyso-surrénalien.

a) L'A.C.T.H. permet d'explorer la réactivité de la glande cortico-surrénale.

b) L'adrénochrome agit sur la régulation périphérique de la fonction corticotrope et explore la réactivité hypophyso-surrénalienne. Celle-ci peut être troublée soit au niveau de la surrénale et alors le test à l'A.C.T.H. le confirmera ; soit au niveau de l'hypophyse (cas dissociés), soit encore au niveau des métabolismes périphériques. Entre ces deux cas, il ne saurait être tranché que par la confrontation avec les examens cliniques et biologiques.

Il va être possible au cours de l'étude analytique des résultats de mieux objectiver :

1) La valeur de l'épreuve à l'adrénochrome en corrélation avec des troubles cliniques.

2) L'incidence des troubles métaboliques.

3) Et enfin, l'incidence de certain traitement sur le comportement des P.E., au cours de l'épreuve.

ETUDE ANALYTIQUE

On tentera dans ce chapitre de dégager l'enseignement que les épreuves de THORN à l'adrénochrome peuvent apporter et l'interprétation qu'il doit en être faite en corrélation avec la clinique.

La classification des malades soumis à l'épreuve (abréviation T.Th.) a été très délicate pour un certain nombre d'entre eux, particulièrement complexes.

On distinguera deux grandes classes de malades :

— Les uns relèvent plus spécialement de l'endocrinologie.

— Les autres sont atteints de troubles qui relèvent d'une cause métabolique ou parasitaire.

Il sera noté au passage chaque fois que le T. Th. à l'adrénochrome a pu être couplé avec le T.Th. à l'A.C.T.H.

I. — Endocriniens.

Ce groupe de 43 malades comprend outre les endocrinopathies évidentes, un certain nombre de malades que des indices cliniques morphologiques ou fonctionnels, autorisent à classer sous cette rubrique.

Il y a même été inclus l'étude de 10 malades atteints d'affections rhumatismales, actuellement envisagées sous l'angle endocrinologique.

On subdivisera ce groupe en :

- 1) Un groupe de 7 malades neuro-endocriniens ou hypophysaires.
- 2) Un groupe de 13 malades à symptomatologie surrénalienne (hypo et hyper).
- 3) Un groupe de 6 malades porteurs d'un habitus gynoïde.
- 4) Sept malades recevant un traitement par les oestrogènes de synthèse.

5) Dix malades atteints d'affections rhumatismales.

Les observations les moins typiques seront résumées au maximum, tandis que nous nous étendrons plus longuement sur certaines qui sont apparues les plus intéressantes. Elles seront suivies des résultats obtenus par le T.Th. et quelquefois d'une brève discussion.

1° Neuro-endocriniens et hypophysaires.

7 malades qui pour la plupart présentent un aspect clinique bien particulier ; l'ensemble est très peu homogène.

Malade N° 1, W... A... ..

Démence précoce typique.

T.TH. adrénochrome avant 88 P.E. au mm3
après 60 P.E. au mm3

Malade N° 3, Mlle B...

Jeune fille de 35 ans, secrétaire d'un haut fonctionnaire, elle vient consulter le Dr GALLAIS pour un état de dépression psychique et somatique survenue brusquement qui confine à la mélancolie.

HISTOIRE. : Elle a eu une puberté normale, mais le cycle menstruel est du type long. Les règles sont peu abondantes et douloureuses, elles s'accompagnent cependant d'un cortège symptomatique d'imprégnation folliculinique suffisante : Turgor, prémenstruel, morphologie féminine accusée malgré sa grande taille. Toute chose qui incline à penser que la fonction hypophyso-ovarienne était normale, mais que le récepteur utérin n'était peut-être pas en de bonnes conditions.

A partir de 25 ans, encore jeune fille, époque de la vie où la libido a le plus besoin d'être sublimée ; elle s'adonne à un travail de secrétariat qui nécessite de sa part une activité physique et psychique extrêmement importante. « De tempérament actif, dynamique et optimiste », nous dit-elle, elle a en somme le même genre d'activité psychique qu'un homme.

Or, avec cette période de sa vie apparaisse des troubles de la menstruation à type d'aménorrhée plus ou moins longue. En 1943, à l'âge de 27 ans, au maximum de son activité, elle dort 5 heures par nuit et quelquefois moins, boit énormément de café, fume beaucoup, et ne prend que de maigres repas lorsqu'elle ne se contente pas de sandwiches.

De septembre 43 à septembre 44, elle est aménorrhéique et voit son poids augmenter passagèrement. Cet épisode est interprétable comme une dysrégulation hypophysaire soit d'origine psychique soit hyper-hormonale.

En 1945, survient brusquement un épisode de dépression psychique avec inversion de toutes ses possibilités psychosomatiques : asthénie, intertie, et paresse intellectuelle, mélancolie, mentisme. Amélioration par des électro-chocs.

Des troubles semblables se renouvelleront par la suite, deux fois avec le même type de début :

1°) La première rechute est survenue 15 jours après une appendicectomie.

2°) La présente a succédé à l'annonce d'un prochain départ pour outre-mer qui semble l'avoir remise dans un état d'activité psycho-somatique superposable à celui qui fut déclanchant lors de la première crise.

A noter, que depuis 45, la fonction hypophyso-génitale paraît normale.

Examen : Il s'agit d'une personne grande du type morphologique hyposthénique-nordique bien proportionnée, les seins et les hanches sont normalement développés. La répartition des poils et des graisses sous-cutanée est strictement normale, mais on remarque quelques vergetures anciennes sur la face externe des cuisses. L'examen neurologique pratiqué par le Dr GALLAIS est totalement négatif. Les autres appareils sont cliniquement indemnes. T. A. 12/7.

BILAN BIOLOGIQUE : La radio du crâne montre une selle turcique de dimension et de forme normales. Le fond d'œil et les champs visuels sont normaux ; la glycémie est à 1 gr. 12. La cholestérolémie est à 1 gr. 92.

EN RÉSUMÉ : Jeune fille soumise à un surmenage des systèmes nerveux et endocriniens qui ont entraîné des troubles de la sphère génitale d'abord alors qu'elle n'a aucune activité génésique, puis de la sphère psychique avec inversions de toutes ses aptitudes psycho-somatiques.

T. TH. effectué en plein état dépressif :

a) à l'adrénochrome négatif

224 P.E. mm3

248 P.E. mm3..... + 10 %

b) avec 7 mmgr. d'A.C.T.H. positif

420 P.E. mm3

144 P.E. mm3..... — 66 %

Discussions :

A propos de cette observation on fera les remarques suivantes :

1° L'épisode aménorrhéique qui a duré un an a coïncidé avec une période de travail maximum dans des conditions extraordinairement difficiles, et s'accompagne d'une augmentation de poids, tandis que les vergetures pourraient bien être les témoins actuels d'un hyper-corticisme survenu à ce moment-là.

2° Les troubles de dépression psycho-somatiques leur ont succédé. Ils ont cédé aux électro-chocs. Cette thérapeutique est stimulante de la fonction corticotrope (KERSLEY et Coll.).

A noter surtout qu'un des épisodes psychiques est survenu 15 jours après une appendicectomie, donc une agression relativement importante.

3° Le T. TH. à l'A.C.T.H. montre péremptoirement que la cortico-surrénale de cette malade est capable de répondre à une stimulation

spécifique, tandis que le T. TH. à l'adrénochrome est en faveur d'une hypo-réactivité de la fonction corticotrope à un stimulant métabolique.

Ces trois remarques amènent à penser que la succession des troubles est en rapport avec une dysrégulation hypophysaire, en un mot un dérèglement du système d'adaptation.

Ils paraissent conditionnés par un certain nombre de circonstances ambiantes et sans doute aussi par un surmenage des émonctoires hormonaux, comme le foie (HEARD).

Ainsi se conçoit mieux les manifestations aménorrhéiques témoin d'un premier trouble de la fonction gonadotropique succédant probablement à une phase hyper-hormonale et accompagnée d'hyper-corticisme, tandis que l'apparition de la dépression psychique et de l'asthénie physique est, peut-être en rapport avec un transfert du trouble hypophysaire à la fonction corticotrope. S'agit-il alors d'une déviation hormonale comme des travaux récents semblent l'avoir établi expérimentalement ou seulement d'un dysmétabolisme périphérique ?

Malade N° 2, O... : D'origine allemande ne parlant pas français il est hospitalisé dans le service de M. le Professeur BLANC pour « syndrome dysentérique » avec 20 selles sanglantes, survenues à l'occasion d'un séjour en prison. L'installation des symptômes a été brusque, accompagnée de vomissements passagers et d'une température de 39°. L'examen abdominal montre des cordes coliques spastiques, légèrement douloureuses. Le foie et la rate sont dans leur limite, pas d'hémorroïdes. L'examen systématique des autres appareils est entièrement négatif. T. A. = 13/7. P. 100. L'interrogatoire avec l'aide d'un interprète révèle qu'il n'a jamais séjourné en zone tropicale et qu'il n'a jamais été malade avant d'avoir subi un accident dans une mine.

En effet, prisonnier, il travaillait comme mineur dans la zone d'occupation anglaise lorsqu'il fut victime en octobre 49 d'un éboulement au cours duquel il est resté 13 heures à demi-enterré. A la suite de quoi il a présenté un état de choc important, une hémoptysie et un syndrome dysentérique suivie de diarrhées sanglantes qui a nécessité plus de 6 mois d'hôpital. Depuis lors chaque circonstance imprévue de sa vie est marquée par la reprise plus ou moins violente du syndrome lientérique hémorragique.

EXAMEN COMPLÉMENTAIRE. : La rectoscopie montre une muqueuse hyperémie et de petites cicatrices linéaires blanchâtres à 10 cm.

Les selles ne contiennent ni kystes, ni parasites.

La coproculture est négative.

Dans le sang le séro-diagnostic aux shigéllas est négatif ; l'hélogramme est normal.

EVOLUTION : Les symptômes s'amendent rapidement sous l'influence d'un traitement sulfaguanidique et le repos. Mais à l'occasion d'une réprimande la fièvre se rallume à 37°8 et les selles redeviennent liquides d'une façon bien moins intense que lors de son entrée. Ce nouvel épisode cesse spontanément.

EN RÉSUMÉ : Syndrome lientérique paroxystique survenant épisodiquement et paraissant en rapport avec les perturbations émotionnelles chez un Allemand ayant subi un accident à type d'écrasement il y a un an et demi. Un tel syndrome peut en imposer pour une infection intestinale du groupe des dysenteries bacillaires lors de l'examen vétérinaire qu'impose le fait que le malade ne parle pas français.

T. TH. négatif :

Avant 176 P.E. au mm³

Après 172 P.E. au mm³..... — 2 %

Malade N° 4, M. F.. : Terrain allergique. Il a présenté il y a quatre ans un infarctus du myocarde compliqué d'une hémiparésie gauche définitive. Il se plaint depuis un an de troubles endocriniens apparus dans l'ordre suivant :

a) Syndrome basedowien caractérisé, métabolisme de base élevé, qui a notablement régressé sous l'influence d'un traitement par le propyl-thiouracyl.

b) Syndrome génital caractérisé par une impuissance génitale et accompagné d'un trouble du sommeil à type d'insomnie. Outre son hémiparésie les examens somatiques et biologiques courant ne montrent rien qui puisse retenir l'attention.

T. TH. : 1) Adrénochrome normal (+) — 41 %

2) A. C. T. H. normal (+) — 61 %

L'interprétation ne souffre ici aucune difficulté. En effet, SAYERS a montré que toute élévation du M.B. augmente la consommation de corticoïdes par les tissus. L'hyperthyroïdie s'accompagne généralement d'une réponse, à l'injection d'adrénaline, normale et même exagérée. Et si la réponse est diminuée pendant un traitement par les antithyroïdiens, elle est normale 15 jours après (G. LAROCHE et Coll.).

Malade N° 5, M. L.. (Observation que nous devons à l'obligeance de M. le Professeur RECORDIER et du Dr JOUVE).

Agé de 52 ans, il a été hospitalisé dans le service du Prof. RECORDIER pour « diabète acromégalique et maladie de Paget associée ».

Marié, sa femme est en bonne santé, mais n'a jamais eu d'enfant ni d'avortement. Dans son propre passé pathologique on ne relève qu'une grippe espagnole en 1914.

La maladie a débuté par la découverte d'un diabète en 1944 ; traité par 40 à 80 unités d'insuline protamine zinc par jour.

En 1947, trois ans après, apparition de modifications morphologiques du type acromégaliques.

Il se plaint à l'entrée de : polydipsie, urination fréquente mais d'abondance moyenne ; somnolence, céphalées violentes survenant après les repas, sialorrhée nocturne, constipation opiniâtre, fatigabilité. L'impuissance génitale est totale.

A l'examen : visage massif, le nez épaté, les lèvres et la langue épaisses, le menton prognathe, les bosses frontales proéminentes.

La percussion du crâne n'est pas douloureuse, mais fait entendre un bruit de pot fêlé.

Les mains sont en battoir, les pieds sont larges, les orteils épais. Il y a une certaine irrégularité de la crête antérieure du tibia droit.

Il a une cyphose dorsale accentuée.

Les testicules sont ectopiques, mais peuvent être attirés dans les bourses. La pilosité pubienne est normale.

Le système nerveux et l'appareil cardio-vasculaire sont indemnes. T. A. = 15/8. Le foie et la rate sont dans leur limite et le toucher rectal est négatif.

L'examen ophtalmologique pratiqué par le professeur JAYLE montre :

Pression de l'artère centrale de la rétine = 70 mm des deux côtés.

Fond d'œil « d'hypertension banale ».

Champ visuel : scotome temporel gauche.

Radiographie du crâne : modification pagétoïde des os du crâne. Selle turcique énorme ballonnée, avec un plancher irrégulier, sans érosion des clinoides.

Radio du tibia droit et de la tête fémorale montre des modifications pagetoïdes.

Dans le sang : glucose = 1,44
calcium = 118 mmg
phosphatase = 28 U. Bodansky
17 cétostéroïdes = 5 mmg.

Urines : glucose = 20 gr.
M. B. = + 35 %.

EN RESUME : **Diabète acromégalique et Maladie de Paget**, apparus progressivement en 7 ans chez un homme de 52 ans porteur de dystrophie antérieure à la maladie :

Cryptorchidie, insuffisance de la spermatogénèse probable (ménage stérile) : actuellement traité par insuline.

T. TH. 1) Adrénaline pratiquée au laboratoire de la ville :

 négatif : avant 140 P. E. au mm3
 après 142 P. E. au mm3

2) Adrénochrome pratiqué par nos soins.

 négatif + 7 % avant 140 P. E. au mm3
 après 150 P. E. au mm3

3) A. C. T. H. 25 mmg

 négatif — 24 %
 avant 250 P. E. au mm3
 après 190 P. E. au mm3

(les épreuves se sont accompagnées de céphalée)

Discussion :

On notera la négativité des épreuves à l'adrénaline et à l'adrénochrome pratiquées par deux opérateurs différents.

Elles décèlent un trouble de la réactivité hypophyso-surrénale dans le sens de diminution.

Le T. TH. à l'A.C.T.H. semble localiser cette déficience à la cort.-surr., ce qui est quelque peu étonnant.

En effet la coïncidence d'acromégalie et de maladie d'Addison a été signalée (MAINZER, Acta Méd. Scand. V. 92 n° 1-3, p. 184, 1937), indiquant que la pathologie de l'hormone somatotrope ne nécessite pas une surrénale intacte.

L'acromégalie peut s'accompagner aussi de trouble des métabolismes tissulaires, comme le diabète bronzé (CARNO et CAROLI, B. et M. ; Soc. Méd. Hop. de Paris 26 juin 1937).

Ces malades présentent tous des troubles de la régulation glycémique mais le diabète acromégalique est classiquement insulino résistant. Les 11-oxystéroïdes auraient leur excrétion augmentée dans les urines.

Certes, notre malade présente des symptômes de la série addisonnienne : fatigabilité, impuissance, diminution de sécrétion dans les urines des 17 cétostéroïdes, mais il n'est ni pigmenté ni hypotendu. Cette hypothèse ne semble donc pas devoir être retenue. Aussi l'intérêt de ce malade est-il de soulever un certain nombre de problèmes, à savoir :

a) Dans quelle mesure l'adénome éosinophile n'a-t-il pas perturbé les autres stimulines hypophysaires.

b) Dans quelle mesure l'insuline qu'il recevait au moment des T. TH. et que l'on sait être un stimulant métabolique de la sécrétion de corticoïdes, n'a-t-elle pas hyperstimulée l'hypophyso-surrénale et épuisé chroniquement le cortex de cette dernière. Ce fait rendrait compte des trois T. TH. négatifs.

c) Problème enfin du rapport entre les troubles osseux pagétiques et l'hormone somatotrope.

Un fait reste certain, c'est qu'il est difficile de parler ici de fonction hypophyso-surrénale normale et encore moins d'hypercorticisme. D'ailleurs, le diabète calcique qu'occasionnerait celui-ci s'accorde mal avec la fixation exagérée de calcium de la maladie de Paget. On ne retiendra surtout de cette observation la parfaite concordance entre les trois épreuves de TH., différentes.

Malade n° 6, M. C... : Diabète post-traumatique non traité par l'insuline au moment de l'épreuve.

T.TH. à l'adrénochrome : Positif (normal..... —41 %.

Malade n° 7, M. V..., âgé de 35 ans, militaire de carrière, a présenté la veille de l'épreuve une crise épileptiforme à l'occasion d'une prise de sang, caractérisée par une perte de la connaissance, une inspiration prolongée et quelques secousses cloniques du membre supérieur droit. T.A. = 15/7.

T.TH. à l'adrénochrome : avant 18 P.E. au mm3,
après 16 P.E. au mm3.

On remarquera : l'intense éosinopénie constatée à la première numération qui objective la force agressive de l'accident nerveux de la veille et l'absence de réponse cortico-surr. à l'injection d'adrénochrome.

2° Surrénaux (13 malades)

Ce groupe se subdivise en deux sous-groupes selon que la symptomatologie sera un indice habituel d'hypocorticisme ou d'hypercorticisme.

A) HYPOCORTICISME :

Les critères cliniques utilisés furent l'asthénie, fatigabilité, les cernes oculaires accentués, la pigmentation, l'hypotension.

7 malades

4 T. TH. normaux (+)

2 T. TH. subnormaux (+ —)

1 T. TH. anormal (—)

a) Positifs.

Malade n° 8, BO... : Asthénie, cernes oculaires. T.TH. —56 %.

Malade n° 9, M. A... : Asthénie, dépression psychique, cernes oculaires, au retour d'un séjour colonial marqué par aucun incident.

T.TH. à l'adrénochrome positif..... —43 %.

Malade n° 10, M. T... : Asthénie, cernes oculaires.

T.TH. à l'adrénochrome positif..... —43 %.

Malade n° 11, M. FD..., âgé de 46 ans, officier de carrière, consulte le Dr RAOULT pour une fatigabilité apparue récemment, des troubles psychiques protéiformes. Il est porteur d'une atrophie testiculaire post-ourlienne double, mais il n'a aucun signe morphologique ni aucun trouble du comportement qui puissent permettre d'alléguer une insuffisance androgénique. Il présente par ailleurs une hyper-pigmentation des zones découvertes sans caractère pathologique net.

T.TH. à l'adrénochrome..... —46 %

Ce résultat tend à faire rejeter l'hypothèse que le *primum movens* des troubles présentés ressortissent d'une perturbation hypophyso-surrénalienne. On se souviendra aussi que l'atrophie testiculaire post-ourlienne n'est pas sans influence sur psychisme de ces malades.

b) *Subnormaux* :

Malade n° 12, M. J..., âgé de 45 ans, a effectué de nombreux séjours coloniaux. Fatigabilité, paresse psychique, cénestopathe, cernes oculaires.

T.TH. à l'adrénochrome (+—)..... —26 %.

Malade n° 13, M. JO... : Vieillard de 84 ans, d'origine italienne, pigmentation très importante de la peau, prédominant sur les lèvres et les organes génitaux ; épithéliomas baso-cellulaire, fracture du col du fémur.

T.TH. à l'adrénochrome (+ —)..... —19 %.

c) *Anormal* :

Malade n° 14, M. V..., âgé de 45 ans, gendarme de son métier, il a 2 ans de service dont un an au Maroc de 1926 à 1927. Il est hospitalisé dans le service de médecine du Commandant RAOULT en novembre pour statuer sur son aptitude à servir.

Il se plaint depuis un an d'une asthénie considérable et de curieux accidents survenant au saut du lit à type d'hypotension artérielle, caractérisés par un état lypothymique avec sueur profuse, étourdissements, démarche titubante. Ces accidents se reproduisent depuis un an d'une façon plus ou moins intense et régulière. A leur maximum, ils s'accompagnent de vomissements et d'une céphalée en casque persistant toute la journée.

Dans le passé pathologique de ce malade on relève :

— A 20 ans un épisode intestinal fébrile au Maroc.

— A 21 ans une pleurésie fibrineuse.

Puis 17 ans s'écoulent sans rien de particulier.

— A 38 ans il contracte une scarlatine.

— A 40 ans débute une pelade décalvante qui persiste actuellement.

Il s'agit à l'examen d'un sujet maigre, d'aspect vieillot. Ses téguments, lisses parcheminés, évoquent ceux d'une vieille femme. Cette impression est due à la pelade décalvante qui a touché la barbe et le cuir chevelu par larges plaques ; par place des touffes de poils blancs sont des indices de repousse. Elle a débuté il y a 5 ans progressivement sans qu'il soit possible de déceler à son origine un traumatisme psychique, ni d'infection dentaire. Elle n'a que très faiblement réagit à un traitement par la vit. B, la diiodotyrosine et les extraits totaux du lobe antérieur de l'hypophyse.

De plus, le thorax et les membres sont couverts de plaques de *vitiligo* survenues peu de temps après le début de la pelade. Pas de pigmentation jugale. Les ongles sont normaux.

L'examen abdominal révèle une harnie inguinale droite apparue deux ans après le début de la pelade. Elle pose le problème d'un trouble des tissus ligamentaires concomitant aux troubles des phanères.

Les organes génitaux sont normaux, bien que le malade soit impuissant.

Les investigations complémentaires ne montrent rien d'anormal ; sinus crâniens et selle turcique normaux à la radiographie. Consultations ophtalmologique et O.R.L. négatives.

En résumé : Apparition il y a 5 ans d'une pelade décalvante et vitiligo qui ont résisté à toute thérapeutique interne. Ces affections ont été suivies il y a un an, d'une asthénie très importante et de trouble fonctionnel lié sans doute à une hypotension.

T.TH. à l'adrénochrome négatif..... —10 %.

Discussions :

On notera à propos de ces 7 observations :

1° Que les cernes oculaires habituellement considérés comme un indice de constitution sthénique sont régulièrement accompagnés d'asthénie ; mais qu'un trouble hypophyso-surr. n'a pas été objectivé par une perturbation du T.TH. chez les malades porteurs de ce signe.

2° En contraste, les malades n° 11 et n° 14 que la symptomatologie permettait d'apparenter, ne sont nullement superposables.

On se demandera au sujet du malade n° 14 :

a) Quel est le rôle joué par les hormones protido-glucidiques dans l'apparition des troubles de ses phanères.

b) L'hypotension artérielle, l'asthénie, les antécédents pleurétiques, les troubles de la pigmentation, l'impuissance, et la négativité du T.TH., n'évoquent-ils pas une atteinte de la surrénale du type addisonien.

c) S'agit-il enfin d'une véritable maladie de l'adaptation survenue 2 ans après une affection particulièrement agressive qu'est la scarlatine. Dans ce cas il en persisterait actuellement la signature sous forme des troubles des phanères et des ligaments (hernie), tandis que les troubles généraux dont il se plaint depuis un an serait un épuisement surrénal consécutif. En l'absence d'éléments biologiques suffisants qui rendraient cette discussion moins byzantine, cette filiation n'est que pure hypothèse.

B) HYPERCORTICISME :

Ce groupe comporte 6 malades qui ont été retenus soit en raison d'une hypertension artérielle, soit d'indices biologiques fonctionnels ou morphologiques évoquant la possibilité d'hypercorticisme.

Tous les 6 ont un T.T. normal.

Malade n° 15, M. R... : Hypertension artérielle paroxystique du jeune.

T.TH. à l'adrénochrome +..... —73 %.

Malade n° 16, M. M... : H.T.A. moyenne de quarantaine, crise de précordialgie angineuse, hérédité vasculaire. T.A. 18/10, pouls = 120, azotémie = 0,50, glycémie, = 1,25.

T.TH. à l'adrénochrome +..... —55 %.

Malade n° 17, M. C. H... : Fonctionnaire colonial âgé de 57 ans est atteint de :

H.T.A. décapité à 20/15 avec participation rénale, défaillance myocardique, stigmates oculaires évoluant depuis 3 ans par poussée œdémateuse qui font présumer de sa malignité relative.

T.TH. à l'adrénochrome + —54,5 %.

Malade n° 18, M. B... : Jeune recrue, hospitalisée dans le service de M. le professeur BLANC, signale depuis 2 ans un accroissement pondéral important. Il pèse actuellement 82 kgs pour une taille de 1,80 m.

Il a présenté dans l'enfance une atteinte de RAA qui ne s'est plus manifesté, mais dont il reste une insuffisance aortique. Aucun antécédent personnel ou héréditaire notable.

A l'examen : Répartition facio-tronculaire de l'obésité.

— Vergetures cyaniques récentes de la racine des cuisses et des fosses iliaques.

— Verge de dimension modérée, scrotum et testicules normaux. Libido et fonction présentes.

— Répartition pileuse normale pour un homme.

— Cyphose dorsale.

T.A. = 19/9 — Pouls = 84.

Squelette et selle turcique normaux radiologiquement.

Pas de troubles de la crase sanguine ; hémogramme normal.

Azotémie = 0,52, glycémie = 1,30, cholestérolémie = 2,20.

Métabolisme de base = +2 %.

Urines : albumine = 4,3 0/00.

Consultation ophtalmologique négative.

En résumé : « Syndrome de Cushing » installé depuis deux ans.

A noter le RAA dans l'enfance est la signature cardiaque.

T.TH. à l'adrénochrome + : avant 200 P.E. au mm³

après 40 P.E. au mm³... —80%.

Malade n° 19, M. G... : Jeune soldat de 23 ans, 5 mois de service, cultivateur dans l'Isère, il est hospitalisé dans le service de M. le professeur BLANC pour « céphalée, trouble visuel ».

On relève dans son passé pathologique des bronchites à répétition ; découverte, à l'occasion, d'un épisode hémoptoïque d'une bronchectasie confirmée par une bronchographie lipiodolée en 1948. La même année, il a été traité pour un syndrome adipo-génital par l'antéparsine.

En 1949, découverte d'une glycosurie.

En février 1950, il est hospitalisé pour obésité légère, insuffisance génitale. On remarque alors un retrécissement bi-temporal des champs visuels, une glycosurie à 5 gr. 50 0/00. La glycémie est à 0,72.

Actuellement, il se plaint :

1° D'une *céphalée* permanente avec renforcement paroxystique de siège fronto-sus-orbitaire et à la protubérance occipitale, ayant débuté il y a deux ou trois ans ;

2° *Troubles visuels*, larmoiements, visions troubles, hyperémie conjonctivale ;

3° *Absence de libido*, aucune érection, aucun rapport sexuel. Le comportement psychique paraît normal, léger bégaiement, asthénie physique habituelle, tendance depuis quelques mois à faire des poussées fébriles à 38°-39° à l'occasion d'efforts normaux.

A l'examen, répartition facio-tronculaire des graisses sous-cutanées respectant les épaules et les creux sus-claviculaires.

Vergetures moirées de face interne des bras, des hanches et de la racine des cuisses. Pas d'acné.

Légère gynécomastie vraie surtout à droite.

Les mains de travailleur sont cyanotiques.

Cyphose dorsale discrète.

La répartition pileuse masculine est normale.

La verge est petite, microorchidie, mais consistance testiculaire normale.

L'examen somatique complet est négatif.

T.A. : 17/10.

Radiographie : selle turcique peut-être légèrement ballonnée, mais de contours réguliers, clinôïde intact, pas de décalcification du squelette.

Sang : Hémogramme normal.

Azotémie et cholestérolémie normales,

Glycémie : 1 gr. 13

Kaliémie : 0,181 dans le sérum

Chlorémie totale : 2 gr. 50 rapport $\frac{\text{Cl. glob.}}{\text{Cl. plas.}} = 0,52$

Urines : ni sucre, ni albumine,

acide urique : 3 gr. 60 0/00.

Consultation ophtalmologique :

T.A.R. 70 mms.

Champ visuel : rétrécissement concentrique considérable.

Fond d'œil : léger flou des bords supérieurs des deux papilles ; traînée blanchâtre le long du pédicule vasculaire.

Electro-encéphalogramme : pratiqué dans le service du Docteur GALLAIS, a donné les conclusions suivantes : « tracés légèrement anormaux traduisant une atteinte des formations de la base du cerveau réglant l'électrogénèse cérébrale, pas de signes d'hypertension intra-crânienne ».

En résumé : *Syndrome de Cushing* chez un jeune homme de 23 ans, porteur par ailleurs de stigmates dystrophiques anciens, à type de bronchectasie. Il présente actuellement des céphalées intenses, des signes oculaires, un dérèglement de la thermorégulation et des signes électriques d'atteinte de la base du cerveau, tous en faveur d'une lésion supra-sellaire avec retentissement hypophysaire.

T.TH. à l'adrénochrome + : avant 208 P.E. au mm3

après 104 P.E. au mm3..... — 50 %

A signaler le nombre normal des P. E. avant l'épreuve chez les malades n°s 18 et 19, qui serait en faveur d'un processus actuellement peu évolutif, compte tenu des observations de THORN.

Malade n° 20 : Mme B... résumé d'observation :

Apparition récente chez une femme de 30 ans d'une obésité localisée au pelvis et aux cuisses avec vergetures cyaniques survenues à la suite d'une ménorragie importante il y a deux mois et de phénomènes neuro-psychiques protéiformes, en particulier d'insomnies.

La T.A. est à 11/8, pouls 68.

On note une légère hypertrichose.

Cet épisode est survenu à la suite d'un passé neuro-endocrinien caractérisé par :

1° *Une puberté précoce* précédée de poussées hypertensives, et à partir de son mariage, à l'âge de 18 ans, de ménométrorragie dysménorrhée, dyspareunie. Trois grossesses : la première seule a abouti à l'accouchement d'un enfant en bonne santé, les deux autres furent interrompues spontanément au

troisième mois. Le premier avortement s'est compliqué d'hémorragies et d'annexite. Le deuxième remonte à novembre 1950 (curetage).

2° Apparition à l'occasion de ces avortements de signes de la *série thyroïdienne M* de base à + 30 %. Traitée par Abadol et stérandryl.

3° *Troubles psychiques* nosophobie et préoccupation hypochondriaque. Il serait intéressant de rechercher dans la sphère affective un trouble qui semble remonter à son mariage.

A noter les nombreux traitements endocrinariens que cette maladie a subie.

Les examens complémentaires n'ont actuellement apporté aucun élément notable.

T.TH. à l'adrénochrome + : avant 48 P.E. au mm3

après 22 P.E. au mm3..... —54 %

La malade nous rapporte que l'idée de subir l'épreuve l'a mise dans l'impossibilité de dormir. Et dans la journée elle s'est plainte d'une quantité de symptômes subjectifs qui mettent en lumière sa tendance pithiatique. L'état anxieux qui a précédé l'épreuve est peut être responsable du taux anormalement bas des P.E. avant l'épreuve, en l'absence d'agressions actuelles. A moins qu'il s'agisse comme le font penser les signes cliniques d'un hyper-corticisme.

Remarques générales. — A propos de ce groupe de 6 malades, on remarquera que tous ont eu un T.TH. normal.

3) HABITUS GYNOÏDE (6 malades).

Il a été obtenu un T.TH 2 fois normal,

3 fois subnormal,

1 fois anormal.

Il s'agit dans l'ensemble de jeunes soldats du contingents hospitalisés pour des troubles de « dystonie neurovégétative ». Dans un cas, il s'agit de véritables troubles neuro-psychiques et dans un autre, d'un malade de plus de 40 ans porteur d'une obésité gynoïde acquise.

a) T.TH. positifs :

Malade n° 21, B.O... : Gynécomastie unilatérale.

T.TH. à l'adrénochrome — 71 %

Malade n° 22, S... : La symptomatologie se résume ici à des constatations morphologiques caractérisées par l'étroitesse des épaules, absence de xyphoïde, une musculature très peu marquée, une répartition des graisses sous-cutanées prédominant dans les régions hypogastrique, pelvienne et pectorale. La peau du visage est glabre et la répartition des poils sus-pubiens est triangulaire. La verge est peu développée, les testicules normaux, la libido subnormale.

T.TH. à l'adrénochrome..... —47 %

b) T.TH. subnormaux :

Malade n° 23, M.I... : Morphologie gynoïde, frilosité, fatigabilité, bradypsychique, testicules petits, verge normale. A eu les oreillons avec une orchite double à 13 ans.

T.TH. à l'adrénochrome..... —28 %

Malade n° 24, C... : Morphologie gynoïde, gynécomastie vraie, vertiges, lipothymie.

T.TH. à l'adrénochrome..... —23 %

Malade n° 25, Z... : Hospitalisé pour un syndrome de dystonie neuro-végétative d'apparition récente il s'agit d'une jeune recrue de 20 ans qui se plaint d'un amaigrissement de 9 kgs, de vertiges et de lipothymie.

On relève dans ses antécédents pathologiques une diphtérie dans l'enfance et un épisode pulmonaire indéterminé à 9 ans.

Issu d'une famille de modestes commerçants il a été en partie élevé par son oncle et sa tante de conditions sociales moins simples. Poussé à faire des études secondaires, il n'y a conquis aucun laurier et demeure un retardé scolaire.

D'aspect *gracile*, son comportement est affecté. Il a un regard anxieux, témoin d'une grande émotivité mais répond aux questions avec une grande volubilité.

Son habitus est nettement gynoïde. Il a en particulier une implantation triangulaire, des poils pubiens et le visage glabre.

Pas d'hypertrophie thyroïdienne mais tremblement fin des extrémités. Organes génitaux normaux.

T. 11/6 - Pouls 120.

Les fonctions génésiques sont conservées comme le prouvent une *gonococcie* et une *spécificité* contractées il y a deux mois et demi. L'examen psychiatrique révèle une *tendance mythomaniacale*.

Les autres examens complémentaires sont négatifs.

En résumé : Jeune homme de 20 ans porteur d'un habitus gynoïde avec intégrité fonctionnelle génésique sur lequel se greffe à l'occasion de deux maladies vénériennes contractées récemment un état psychique à base d'anxiété et de tendance mythomaniacale.

T.T.H. à l'adrénochrome —19 % : avant 304 P.E. au mm3
après 248 P.E. au mm3

c) Tests négatifs :

Malade n° 26, B.B... : Agé de 48 ans, fonctionnaire colonial a effectué de très nombreux séjours tropicaux sans avoir contracté ni de paludisme sévère ni de dysentée ambiante aiguë franche. Il se plaint depuis 1934 de troubles plus ou moins caractérisés apparus dans l'ordre suivant :

1) *Troubles dyspeptiques hyposthéniques* : Etat colitique chronique avec stase vésiculaire qui aurait été constaté en 1950. Ces troubles n'ont jamais été marqués par des épisodes aigus de quelque sorte que ce soit. Pas de parasitisme intestinal décelé.

2) *Troubles neuro-psychiques* : A présenté des troubles épisodiques à type d'hyperémotivité d'impulsivité (tentative de meurtre en 1945). Il se plaint, en outre, de crampes musculaires fréquentes et d'une asthénie physique importante.

3) *Troubles endocriniens* caractérisés par une diminution de la libido et une impuissance sexuelle ; une *obésité* apparue progressivement depuis une dizaine d'années bien que le malade ne soit pas spécialement un gros mangeur.

Il n'avoue par ailleurs ni maladie vénérienne ni éthyliisme.

Cependant, l'hypothèse d'une imprégnation éthylique n'est pas à écarter chez cet ancien colonial.

A l'examen : La parole est rapide, le geste est lent, son obésité prédomine dans la région pectorale est pelvienne. Intégrité relative des membres, du cou et du creux épigastrique. Le foie et la rate sont dans leurs limites mais la manœuvre de Murphy est douloureuse. T.A. : 15,5/9.

Les examens complémentaires ne montrent rien de notables si ce n'est une *cholestérolémie* à 2 gr. 50.

En résumé : Apparition chez un fonctionnaire colonial ayant plus de 20 ans

de vie tropicale d'une obésité de type gynoïde de l'andropause, de symptômes neuro-végétatifs à type de dyspepsie hyposthénique et d'un syndrome endocrinopsychique : impuissance sexuelle, impulsivité.

T.TH. à l'adrénochrome négatif : avant 148 P.E. au mm3
après 120 P.E. au mm3... —12 %

Discussion :

A propos du malade n° 26, qui a une épreuve négative, on peut se demander :

a) A quel niveau se localise le trouble cortico-surrénalien.

b) Ne s'agit-il pas vraisemblablement de troubles de la régulation hypophyso-surrénalienne d'origine métabolique comme il s'en produit dans les cirrhoses. Le fait que le malade a été soumis à de nombreuses conditions ambiantes agressives, au cours de ses séjours tropicaux, pourrait appuyer fortement cette hypothèse, mais le foie n'apparaît pas ici particulièrement atteint.

c) S'agit-il enfin d'une déviation hormonale chez un malade génétiquement prédisposé ?

— On se contentera en conclusion de noter que l'habitus gynoïde peut être cliniquement subdivisé en :

1) HABITUS GYNOÏDE congénital post-pubertaire, simple modification génétique des récepteurs qui comprend :

— *Une forme simple* : ce sont des troubles morphologiques localisés (malade n° 21) ou généralisés (malades n° 22 et 23) qui ont un test de THORN normal ou subnormal.

— *Une forme compliquée* s'accompagnant de troubles neuro-végétatifs et mêmes psychiques (malade n° 25). A retenir l'absence de troubles de la sécrétion externe testiculaire et de la libido.

2) On opposera à ces deux formes, une autre plus ou moins acquise à type d'obésité de l'andropause (malade n° 26) dont il est impossible de déterminer le véritable degré de prédisposition génétique et qui s'accompagne de troubles du caractère et d'impuissance sexuelle.

Cette forme se différencie en tout cas de l'obésité commune de la quarantaine des sujets hypersthéniques sanguins, gros mangeurs, hommes d'affaires. Elle se rapproche plus semble-t-il d'un état régressif vers un type sexuel neutre, comme il est observé dans les precirrhoses.

3) On remarquera enfin, que l'intérêt de l'épreuve de THORN a été de montrer que l'hypophyso-surrénale participe sans doute à des troubles tels que ceux du malade n° 26. Les T.Th. ont généralement reflété avec fidélité l'importance des troubles présentés par ces malades.

4° Incidence sur les T. TH. de traitements par les oestrogènes de synthèse

Expérimentalement, 1 milligramme d'oestrogène parentérale entraîne des modifications de la cortico-surrénale, témoins d'un hyper-fonction-

nement de cette glande (SKETTON et Coll.). Pour ces auteurs, l'action cortico-trophique de cette substance ne s'expliquerait pas seulement par la libération d'A.C.T.H. hypophysaire. Il y aurait une modification directement rapportable à l'action des oestrogènes sur le cortex surrénal.

En clinique, G. LAROCHE et Coll. ont rapporté dans leur « contribution à l'étude de la variation du nombre des P.E. circulant sous l'influence d'une agression » l'étude du T.Th. à l'adrénaline de 5 malades après un traitement par le diéthylstilboestrol per os : après une dose de 5 milligrammes pendant 12 jours, la chute des P.E. était encore de — 14 %. Après 40 jours de — 28 %. Après 10 milligrammes pendant 12 jours, il a été observé les chiffres de 8 P.E. avant épreuve et de 20 après. Ce qui pour le moins indique un état d'agression actuelle intense et une réponse franchement négative.

Reprenant une étude similaire, dans le service du Docteur RAOULT, il a été pratiqué des T. TH. à l'adrénochrome chez 8 malades avant et après l'administration d'oestrogène per os. Un seul malade a reçu du diéthylstilbestrol, les autres ont reçu de l'éthinylloestradiol.

Malade n° 27 M. B... atteint d'ulcus gastrique, état général satisfaisant, il a reçu trois comprimés par jour à 11 mgr. pendant 6 jours de D. T. E. Il se plaint pendant le traitement d'insomnies et de céphalées.

<i>T.TH. avant le traitement</i>	252 P. E. au mm3
(+)	144 P. E. au mm3
— 43 %	
<i>T.TH. après le traitement</i>	94 P. E. au mm3
(—)	78 P. E. au mm3
— 17 %	

Les 7 malades hommes que nous allons exposer se séparent en 5 T.TH. à l'adrénochrome normaux avant traitement et 2 T.TH. anormaux avant traitement.

Chaque malade a reçu 10 gammas par jour pendant 6 jours d'éthinyl-oestradiol, sauf 1 seul, qui a reçu 25 gammas pendant le même laps de temps.

On s'est servi, pour classer les résultats de l'ordre d'intensité, des troubles subjectifs et objectifs présentés pendant la médication.

1) 5 Malades à T.TH. normaux avant le traitement :

Malade n° 28. — S... a très bien supporté la médication, n'accuse qu'une insomnie le quatrième jour. Pas de variations de poids.

<i>T.TH. avant traitement.....</i>	— 50 % (+)
<i>après traitement.....</i>	— 72 %

Malade n° 29. — G..., médication bien supportée, signale quelques difficultés à s'endormir les trois derniers jours et quelques insomnies.

Gain de poids : 2 kilos.

<i>T.TH. avant traitement.....</i>	— 38 % (+)
<i>après traitement.....</i>	— 63 %

Malade n° 30. — B. R... a reçu 25 gammas d'éthinyl œtradiol pendant 6 jours.

Un mac lagan pratiqué avant et après traitement a varié comme suit :

Avant : indice photométrique : 30 ; floculation : +

Après : Indice photométrique : 12 ; floculation : —

La V. S. H. était avant traitement à la deuxième heure de 35 mm. Après, elle était de 23 mm.

Il a assez bien supporté le médicament ; signale des bouffées de chaleur les trois premiers jours.

Gain de poids : 8 kgs.

T.TH. avant traitement..... — 53 % (+)

après traitement..... — 54 %

Malade n° 31. — V... présente des troubles du sommeil très accusés avec rêves violents. Un tremblement fin des extrémités s'installe les trois derniers jours et cesse avec la prise du médicament.

Gain de poids : 6 kgs.

T.TH. avant traitement..... — 46 % (+)

après traitement..... — 49 %

Malade n° 32. — B..., nord-africain, cenestopathe à tendance spasmophile, présente un état général déficient. Rapporte pendant le traitement qu'il a souffert d'une insomnie, d'une agitation diurne qui ne lui était nullement coutumière, de myalgies à type de décharges électriques et les derniers jours une forte asthénie.

Pas de gain de poids appréciable.

T.TH. avant traitement..... — 48 % (+)

après traitement..... — 10 % (négatif)

Remarques. — Le malade n° 32 a présenté quinze jours après le traitement une dermatose exsudative des bourses qui a cédé rapidement à un traitement banal localement et à des anti-histaminiques.

Dans un cas, il a été obtenu une curieuse amélioration de la réaction de Mac Lagan et de la V.S.H.

Enfin, si on compare le taux absolu des P.E. obtenus à la première numération, avant et après traitement, on constate qu'il passe de :

270 à 220

672 à 568

564 à 118

1.200 à 916

120 à 184

soit 4 fois sur cinq une diminution du nombre des P. E. rapportable au traitement.

Ces résultats laissent entrevoir que l'éthinylœstradiol pour des doses et la durée du traitement pratiqué est un stimulant de la fonction corticotrope hypophysaire chez des malades ayant un T.TH. normal avant traitement.

Le cas particulier qui s'est montré négatif après traitement objective le bien fondé des constatations récentes de KLOTZ et Coll., qui ont proposé d'objectiver une spasmophilie latente avec des oestrogènes.

II) 2 Malades à T.TH. anormaux avant traitement :

Le traitement reçu a été identique au précédent.

Malade n° 33, atteint d'amibiase hépatique et de bilharziose a un très mauvais état général.

Mac Lagan : I.P. : 31 ; floculation : +++

Il s'est plaint au cours de la médication de palpitations, d'anorexie, d'insomnies, son sommeil étant troublé par des rêves érotiques. A noter l'installation d'un tremblement fin des extrémités qui n'a pas persisté après la fin de la médication.

Gain de poids : 1 kil. 500.

T.TH. avant traitement.....	+	8 % (—)
après traitement.....	+	11 % (—)

N. B. — Ce dernier a été pratiqué 4 jours après la fin du traitement.

Malade n° 34. — H..., urétrite amicrobienne, agglutination au Flexner au 1/100 ; se plaint au cours du traitement de céphalées, bouffées de chaleur, sueurs, crises tachycardiques, asthénie, insomnies et le dernier jour des vertiges. On notera en particulier l'apparition d'arthralgies du coude et du genou, qui cesseront deux jours après le traitement et une poussée thermique concomitante à 38°.

Gain de poids : 1 kgr.

T.TH. avant traitement.....	28 P. E. au mm3	
	28 P. E. au mm3....	0 % (—)
après traitement.....	40 P. E. au mm3	
	60 P. E. au mm3....	+ 33 % (—)

N. B. — Le taux très bas des P. E. de ce malade.

Discussion. — La comparaison des T.TH. à l'adrénochrome avant et après traitement montre :

— que le seul malade qui a reçu le D.T. a une réponse diminuée d'intensité après traitement ;

— que les 7 malades qui ont reçu de l'éthinyl oestradiol se subdivisent en :

a) 4 malades avec un T.TH. normal avant traitement : ils ont après celui-ci une réponse identique, et même quelquefois plus vive.

b) 1 de ces malades avec T.TH. normal avant a une réponse pratiquement nulle après traitement.

c) 2 malades qui avaient une épreuve négative avant n'ont pas vu varier leur réponse au T.TH. après traitement.

On remarquera l'importance des manifestations objectives et subjectives en cours de traitement des malades 32, 33, 34 et la réponse négative concomittante au T.TH.

Les trois principaux symptômes rapportés par les malades sont :

- insomnies et onirismes,
- tremblements fins des extrémités.
- gain de poids,

L'asthénie a généralement succédé à une période d'excitation. Peut-être ces symptômes sont-ils en partie rapportables à l'effet vaso-dilatateur des vaisseaux cérébraux des substances oestrogènes (action contrôlée expérimentalement par BARUK et Coll.).

5° Affections rhumatismales :

Ce groupe comporte 10 malades dont 7 ont pu être soumis au T.TH. à l'A.C.T.H. et à l'adrénochrome. Chez les 3 autres il n'a été effectué qu'un T.TH. à l'adrénochrome.

Parmi ces malades : 7 sont des rhumatisants chroniques ;
2 sont atteints de rhumatisme articulaire aigu.
1 de rhumatisme endocrinien.

Malade n° 35, C... : Polyarthrite chronique ankylosante chez un ancien blénorrhagique. Reçoit des sels d'or au moment de l'épreuve.

Vit. de sédimen. : 1re heure 50 mm.

T.TH. à l'adrénochrome —72 % (+)
à l'A.C.T.H. (25 mmgr.)..... —62 %

Malade n° 36, H... : Même diagnostic, sans traitement.

Vit. de sédimen. : 1re heure 95 mm.

2me heure 104

T.TH. à l'adrénochrome..... —58 % (—)
à l'A.C.T.H. (25 mmgr.)..... —43 % en pleine poussée évolutive (+ —).

Malade n° 37, G... : Même diagnostic.

T.TH. à l'adrénochrome..... —53 % (+)

Malade n° 38, J.J... : Même diagnostic.

Vit. de sédimen. : 1re heure 101 mm.

2me heure 112

17 céstostéroïdes : 12,5 mmgr.

T.TH. à l'A.C.T.H. (25 mmgr.)..... —50 %

Malade n° 39, B... : Spondylarthrite ankylosante.

Vit. de sédimen. : 1re heure 28 mm.

2me heure 60

T.TH. à l'adrénochrome —50 % (+)
à l'A.C.T.H. (25 mmgr.)..... —80 % (+)

Malade n° 40, C... : Même diagnostic.

Vites. de sédim. : 1re heure 30 mm.

2me heure 60

T.TH. à l'adrénochrome —38 % (+)
à l'A.C.T.H. (25 mmgr.)..... —77 % (+)

Malade n° 41, Mlle S... : Rechute de rhumatisme articulaire aigu, rétrécissement mitral.

Vites. de sédim. : 1re heure 100 mm.

2me heure 140

T.TH. à l'adrénochrome —54 % (+)
à l'A.C.T.H. (25 mmgr.)..... —71 % (+)

Malade n° 42, Mlle M... : Agée de 16 ans, chorée en 1946, R.A.A. stabilisé, rétrécissement mitral.

Vites. de sédim. : 1re heure 13 mm.
2me heure 22

T.TH. à l'adrénochrome —53 % (+)
à l'A.C.T.H. (25 mmgr.)..... —63 % (+)

Malade n° 43, H... : Légionnaire originaire de Cologne, âgé de 30 ans, n'a fait que 4 mois de service. Il rentre dans le service de M. le Professeur BLANC, le 24 octobre, pour un syndrome de polyarthrite aiguë.

Il n'a jamais présenté auparavant de crise rhumatismale ni de gonococcie, pas d'antécédant pathologique.

Il se plaint de douleurs articulaires qui ont débuté progressivement il y a huit jours atteignant la cheville droite, le coude droit, puis la cheville et le genou gauche. Celui-ci est à l'entrée le plus touché avec phlegmasie, hydarthrose, impotence complète par contracture réflexe des muscles de la cuisse. Au coude droit les mouvements d'extension sont limités à 150° par une rétraction réflexe du biceps.

L'état général est très touché, les douleurs ont réduit le malade à l'immobilité dans une attitude antalgique. La température est à 39°.

A l'auscultation les bruits du cœur sont réguliers bien frappés. Puls = 88; T.A. = 10/6.

On entend à l'auscultation pulmonaire des râles crépitants en bouffée après la toux.

L'abdomen est souple, le foie dépasse d'un travers de doigt les fausses côtes, légèrement douloureux. La rate est dans ses limites. Les autres appareils sont cliniquement indemnes.

Bilan biologique :

Sang : Vites. de sédim. : 1re heure 72 mm.
2me heure 110

Hémogramme : GR : 3.800.000 GB : 6.800
Poly-neutro 73 %
Poly-baso.. 2 %
Lympho.... 19 %
Mono..... 6 %

Hémoculture : négative.

Sérologie : négative.

Urines : albumine 0 gr. 30 0/00.

Massage de prostate : recherche de diplocoque Neisser : négative.

Evolution et traitement :

Un tel tableau évoque une atteinte de rhumatisme articulaire aigu.

a) Du 24 octobre au 2 novembre, il reçoit 6 gr. de salicylate en perfusion veineuse.

Apparition le 26 d'un épistaxis de moyenne abondance.

Epigastralgie, douleur hépatique.

Temps de saignement = 3 minutes 30 sec.

Temps de coagulation = 10 minutes.

Signe du lacet négatif.

Taux de prothrombine (Quick) = 35 %.

Traitement par vitamine K.

Du 3 novembre au 12 novembre, substitution à la perfusion d'une potion de 12 grs de salicylate. Le seul avantage est une diminution de l'état douloureux. (Vit. sédim. = 60-95).

Température autour de 38°.

Electrocardiogramme strictement normal.

T.TH. à l'adrénochrome : négatif..... 216 P.E. au mm3
+ 28 % 300 P.E. au mm3

b) Devant l'échec thérapeutique, la possibilité d'un début aigu de polyarthrite chronique est envisagée. Traitement d'attente anti-infectieux par 2 millions d'U. de pénicilline et complexe iodique jusqu'au 1er décembre.

A l'issu du traitement il est noté localement une diminution de l'hydarthrose et de l'impotence. Mais l'atrophie musculaire est considérable. La température demeure sub-fébrile. (V.S. = 40-70). Intégrité de la texture et des contours osseux des articulations à la radiographie.

c) Il reçoit alors 100 mmgr. de testostérone en 2 jours et 1 piqûre par jour de cortine naturelle (20 gr. de glandes fraîches associés à 50 mmgr. de vit. C. du 4 au 7 décembre.

A l'issu du traitement l'hydarthrose a complètement disparue. Le malade se lève et marche à l'aide de béquilles. La température est normale (V.S. = 18-35).

T.TH. à l'adrénochrome est encore négatif :

92 P.E. au mm3
100 P.E. au mm3..... +8 %

d) Du 23 décembre au 12 février il reçoit 240 mmgr. de sel d'or à la dose de 15 mmgr. tous les deux jours par voie veineuse. On assiste à alors à l'amélioration progressive des signes physiques fonctionnels et biologiques.

Vites. de sédim. : 1re heure 8 mm. le 30 décembre.
2me heure 20

T.TH. à l'adrénochrome est subnormal le 10 janvier :

180 P.E. au mm3
132 P.E. au mm3..... —27 %

Le 30 janvier :

Vites. de sédim. : 1re heure 8 mm.
2me heure 12

T.TH. à l'adrénochrome est positif (compte tenu de l'hyperéosinophilie) :

1198 P.E. au mm3
900 P.E. au mm3..... —32 %

Le traitement a été interrompu par l'apparition d'une auride cutanée que seul laissait prévoir l'hyperéosinophilie. A la sortie le malade allait et venait normalement sans séquelle fonctionnelle. (V.S. = 2-4).

En résumé : Début aigu probable de polyarthrite chronique chez un Allemand de 30 ans qui s'est accompagnée d'une hépatite dyscrasique et qui a réagi très favorablement à un traitement hormonal et aux sels d'or.

Malade n° 44, Mme M... : âgée de 38 ans hospitalisée dans le service de M. le Professeur RECORDIER pour rhumatisme endocrinien. Début de la maladie en 1932, à l'âge de 18 ans. Après l'accouchement à terme d'un enfant vivant en bonne santé, se déclare un état septicémique pour lequel on intervient par *hystérectomie* totale. Depuis lors les troubles présentés par cette malade sont apparus dans l'ordre suivant :

1° Une augmentation considérable de poids (20 kgs). Troubles hépatovésiculaires type cholecystite et un syndrome arthralgique fébrile cédant au salicylate, mais survenant avec plus ou moins d'intensité jusqu'à ce qu'une cure par un régime déchloruré ramène son poids à la normale (50 kgs). En 1945, à 33 ans, il y a une reprise des arthralgies accompagnées de précordialgies ;

palpitations, sensation d'étouffement coïncidant avec un gain de poids de 10 kgs. Hospitalisée dans le service de M. le Professeur OLMER, elle est traitée par tonocardiaques, calcium, extraits hépatiques qui améliorent partiellement son état.

2° En 1949, elle est traitée par l'hormone mâle pour une mammite douloureuse. De nombreux épisodes arthralgiques se sont succédés depuis, ne réagissant pas aux traitements habituels. Les sels d'or provoquent des réactions fébriles, diarrhéiques et une récrudescence des palpitations. Tendance à l'hypothermie de la courbe.

Actuellement, elle se plaint de bouffées de chaleur, de frilosité et douleurs osseuses des extrémités diaphysaires, avec un léger gonflement périarticulaire, aux poignets, chevilles coudes et maxillaire inférieur.

A l'examen : Cernes oculaires, morphologie et pilosité normales, obésité respectant les extrémités et la face qui prédomine à la face interne des genoux et à la racine des cuisses. On note des vergetures anciennes, des jambes, des cuisses, de l'abdomen et des seins.

Le cœur est normal à l'auscultation et à l'E.C.G.

T.A. = 13/8.

Le foie et la rate sont dans leur limite, Murphy +

Les autres appareils sont cliniquement indemnes.

Intégrité de la texture et des contours osseux à la radiographie.

Hémogramme : légère anémie à 3.840.000 GR. que ne confirme pas l'examen des muqueuses, leucopénie à 3.200 GB. formule équilibrée, pas de P.E.

Chlorémie normale, rapport du cl. Glob. et Cl. Plas. normal.

Glycémie : 0,72.

V.S. : 1re heure 100 mm.

2me heure 200

En résumé : Syndrome rhumatismal peu typique, accompagné d'une obésité, de troubles hépato-vésiculaires et de symptômes cardio-vasculaire subjectifs de la série ménopausique. Ces troubles sont survenus après une castration à l'âge de 18 ans et viennent d'avoir une récrudescence subite à l'âge de 38 ans.

T.TH. à l'adrénochrome négatif :

48 P.E. au mm3

54 P.E. au mm3..... +12 %

A l'A.C.T.H. (25 mmgr.) positif :

70 P.E. au mm3

18 P.E. au mm3..... —88 %

La malade a signalé une céphalée vespérale au cours des deux épreuves.

On notera le taux très bas des P.E. avant les deux épreuves. La négativité du T.TH. à l'adrénochrome, opposé à cette dernière constatation suggère une baisse du seuil d'excitabilité de l'hypophyso-surrénale.

Les signes que présente cette malade tiennent à la fois d'hypersécrétion de folliculo-stimuline (F.S.H.) et de cortico-stimuline. L'hypothèse que l'excès de F.S.H. perturbe la fonction corticotrope n'est peut-être pas déraisonnable si l'on admet la possibilité d'une déviation hormonale chez cette malade qui a perdu le frein ovarien de sa sécrétion gonadotrope. A remarquer à ce point de vue la coïncidence entre les augmentations de poids et les épisodes arthralgiques, puis dernièrement la réapparition des symptômes de la ménopause.

Une chose paraît certaine, c'est que la dose employée d'adrénochrome a été insuffisante à donner la réponse que l'on obtient chez des sujets normaux. Il faut donc penser qu'il y a chez cette malade une dysrégulation hypophysaire.

EN CONCLUSION de l'étude de 10 malades, on retiendra que les épreuves de THORN sont le plus souvent normales dans les affections rhumatismales, exception faite pour un malade (n° 43) qui a eu un début de polyarthrite chronique et des T.TH. à l'adrénochrome qui se sont positivés au moment de la convalescence, et pour une malade (n° 44), qui présente un rhumatisme endocrinien et une réponse dissociée aux T.TH. à l'A.C.T.H. adrénochrome en faveur d'un trouble de la fonction corticotrope du lobe antérieur de l'hypophyse.

II. — Troubles Métaboliques et Parasitoses

(47 malades)

Ce groupe comporte 47 malades plus un certain nombre qui ont déjà été étudié, et qui seront vu ici à un point de vue différent.

A) Métaboliques.

8 malades :

6 atteintes hépatiques prédominantes,

2 carences vitaminiques.

1° Hépatiques :

Malade n° 45. — B..., nord-africain, ictère par hépatie épidémique.

T.TH. à l'adrénochrome : subnormal..... — 28 %

Malade n° 46. — L..., éthylique invétéré, amibiase intestinale chronique vraie, légère hépato-splénomégalie, œdème des membres inférieurs, troubles psychiques.

T.TH. à l'adrénochrome subnormal..... — 27 %

Malade 33. — A..., nord-africain rapatrié d'Indochine. Abscès amibien du foie évacué par les bronches, opacité arrondie homogène parahilaire, Mac Lagan = Indice photo 31 U. floculation +++.

T.TH. à l'adrénochrome négatif — 8 %

Malade n° 47. — G..., nord-africain rapatrié d'Indochine pour « péritonite tuberculeuse ». Température 38 à 39°, gâteau péritonéal et légère ascite libre. Sérologie positive. Mac Lagan : indice photo. 43 U., floculation +++

T.TH. à l'adrénochrome subnormal — 20 %

Malade n° 48. — M..., polonais rapatrié d'Indochine avec hépato-splénomégalie séquelle d'un syndrome ictéro-œdémateux. Thymol test très perturbé.

T.TH. à l'adrénochrome négatif + 13 %

Malade n° 49. — F..., légionnaire âgé de 47 ans, 13 ans outremer, hospitalisé dans le service du Professeur BLANC. Il est atteint d'une cirrhose alcoolique ascitique stabilisée par des traitements lipotropiques, sevrage, après un

an de traitement. Il lui avait été retiré 90 litres de liquide d'ascite avant que celle-ci regresse au point de disparaître. Cholestérolémie : 1,60 ; protidémie = 65 gr. 0/00, sérine 35 gr. ; globuline 30 gr.

Mac Lagan : indice photo 80 U. ; floculation +++

T.TH à l'adrénochrome négatif + 22 %

N.-B. — Il signale une céphalée vespérale.

Malade n° 50. — Mme L..., âgée de 39 ans, hospitalisée dans le Service du Professeur RECORDIER, atteinte d'une maladie de HANOT, en janvier 1951.

Puberté à 12 ans ; le cycle menstruel était court (25 jours), les règles étaient douloureuses, abondantes avec souvent des caillots.

La maladie débute à l'âge de 18 ans par un épisode fébrile intense, pseudotypique suivie d'une localisation fluxionnaire polyarticulaire. Les déformations consécutives font porter le diagnostic de début aigu d'un *rhumatisme chronique déformant*. Depuis cette époque, s'échelonnent des poussées évolutives fébriles arthralgiques, qui deviennent bientôt subintrantes et laissent persister un fond douloureux permanent. Elle est traitée par de nombreuses séries de sels d'or et des cures thermales. Elle s'est mariée en 1936, à l'âge de 27 ans. Elle raconte qu'elle a vu alors son poids augmenter de 13 kgr. (73 kgr. pour 1 m. 70).

En 1940, elle a souffert d'un épisode dysentérique avec 50 selles glairo-sanglantantes par jour, qui a duré 6 jours.

Il est pratiqué en 1946 une parathyroïdectomie par le Professeur CARCASONE qui n'amène qu'une sédation passagère des douleurs.

En 1947, s'installe un subictère des conjonctives qui coïncide avec une recrudescence des arthralgies. Puis, à l'occasion d'une angine, l'ictère fonce et prend des caractères rétentionnels.

1° *A sa première hospitalisation* dans le service en 1948, presque toutes les articulations sont prises, tandis que persistent un fébricule, de l'ictère franc. On trouve à l'examen une *hépato-splénomégalie*.

Bilan biologique : Anémie à 3.600.000 GR.

cholestérolémie = 4,84

calcémie = 96 mgr.

bilirubinémie : directe 16 mgr. 40

indirecte 5 mgr. 60

phosphatasémie = 28 U. Bodan.

Index d'Adler Rieman = 92,4 %

2° *Au cours du séjour actuel*, le tableau n'est pas très différent, malgré la multiplicité des médications. E. G. mauvais Grabataire. Les téguments ont une teinte jaune sale, la courbe thermique est subfébrile.

La flèche hépatique est de 22 cm. L'hypertrophie prédomine sur le lobe droit. Le foie est lisse, dur, ses bords sont réguliers.

La rate descend à l'ombilic.

Pas d'ascite, mais circulation collatérale nette.

Les radiographies articulaires montrent une atteinte de tous les articles, sauf le rachis dorso-lombaire à type de pincement, synarthroses, ostéophytoses avec des zones décalcifiées juxta-épiphysaires.

Bilan biologique : hémogramme anémie 3.400.000 Gr, numération et formule blanche normales.

V. S. : 1re heure 100 mm

2e heure 220 mm

S

cl. gl.

Protidémie 65 grs — = 1,60

G

cl. pl. = 0,5

Glycémie et azotémie normales

Cholestérolémie : 1,80

Mac Lagan : indice photo. 103 U.

floculation +++

Signe du lacet : positif.

En résumé : Malade de 39 ans, atteinte depuis l'âge de 18 ans d'une polyarthrite chronique déformante, qui a vu s'installer à bas bruit depuis 4 ans une cirrhose hépato-biliaire avec splénomégalie.

T.T.H. à l'adrénochrome subnormal — 28 %

à l'A. C. T. H. (25 mgr) subnormal.... — 45 %

N. B. — La malade a signalé une céphalée au cours des 2 T.T.H.

Discussion :

Il est remarquable que chez ces 6 malades le T.T.H. n'ai jamais été complètement normal, alors que l'on doit avant tout les tenir pour atteints d'une perturbation profonde des métabolismes (n^{os} 47, 48, 49).

En particulier, pour le malade n^o 49 les résultats subnormaux aux deux épreuves suggéraient une déficience cort.-surrénale qui pouvait faire porter l'indication d'un traitement par la cortisone de préférence à l'A.C.T.H.

En fait l'évolution sous cette thérapeutique a été marquée par une sédation des douleurs, un retour à la normale de la température et une diminution de l'ictère, mais s'est soldé parallèlement par un trouble intense de la répartition de l'eau tissulaire, avec oedème des membres inférieurs et bouffissure du visage. Cette constatation amène à penser qu'un tissu hépatique trop déficient n'a pu réussir malgré la suppléance rénale invoquée par certains auteurs, à rétablir l'équilibre plasmatique perturbé par la cortisone et le rôle métabolique que l'on sait.

Peut-être est-ce aussi non pas les glandes cortico-surrénales qui étaient défaillantes mais leur régulation périphérique. Il semble que le seuil de sensibilité à une stimulation quelconque soit alors émoussée mais non absente.

L'intérêt des T.T.H. a été ici d'objectiver l'importance capitale du foie biliaire (ZONDECK, HEARD). Il est très probable que cet organe intervient non seulement dans le catabolisme des œtrogènes, mais aussi dans celui des corticoïdes.

2° Troubles de la nutrition (carence vitaminique) :

Malade n^o 51. — Mme N..., diarrhée chronique pseudospruïque polycarence en facteurs B, stigmates pellagoïdes chez une éthylique chronique ayant séjourné en zone tropicale.

T.A. = 10/6

V.S. : 1re heure 64 mm

2e heure 86 mm

S

Protidémie : 90 gr. — = 1

G

T.T.H. à l'adrénochrome négatif — 13 %

Malade n° 52. — L..., marocain rapatrié sanitaire d'Indochine après vingt mois de séjour pour « anémie cachexie », est hospitalisé dans le service du Professeur BLANC, le 17 septembre.

Il se plaint alors d'une asthénie intense, le confinant au lit et de douleurs diffuses.

Il a une selle par jour, matinale, volumineuse, jaunâtre, aérée, d'odeur aigrelette. Il est apyrétique.

Ne se tient que difficilement debout.

Mais il présente des signes cliniques d'anémie très nets, une langue dépaillée, non ulcérée. Pas d'ulcération buccale.

L'abdomen est météorisé mais souple.

Foie et rate dans leur limite.

Les bruits du cœur sont mous, souffle systolique anorganique mésocardiaque ; pouls = 72.

T. A. = 8/5.

Les réflexes sont paresseux, cutanéplantaires en flexion ;

Force segmentaire relativement conservée. Sensibilité normale.

Histoire. — Il a été atteint au printemps 1950 d'un *scrub-typhus* qui l'a laissé affaibli, mais sans sequelles nerveuses. A l'occasion de ce fléchissement du terrain, il subit alors quelques accès palustres dont il ne reste pas de stigmates viscéraux d'évolutivité. Il n'a jamais souffert de dysenterie aiguë franche.

Les troubles actuels ont débuté au mois de juillet 50 par un syndrome abdominal protéiforme étiqueté « troubles de l'absorption et de l'assimilation, sidération surrénale », traité par des extraits hépatiques, vitamine B et syntyl.

Bilan biologique :

Sang : Hémogramme GR 2.150.000 (pas d'hématie nucléée)

GB 11.400

Poly neutro : 64 % poly. éosino 4 %

Lympho. 29 % Mono. 3 %

Ponction sternale : réaction érythroblastique macrocytaire, pas de mégalo blastes.

V. S. : 1re heure : 148 mm

2e heure : 155 mm

S

Protidémie 90 Gr — = 1,25

G

Séro diagnostic OXK : négatif

Urines : Albumine 0,45

culot : R.A.S.

Selles : cristaux d'acides gras en abondance, pas de parasites.

Epreuve de l'acidité gastrique à l'injection d'histamine : Hcl normal.

En résumé : Goumier soumis à une campagne difficile qui a contracté un *Scrub-typhus* au printemps et qui a vu dans sa convalescence s'installer des troubles digestifs, un amaigrissement, une asthénie et une anémie intense. Ce tableau qui évoque par bien des points la SPRUE peut être considéré comme étant ce que M. le Professeur BLANC appelle un état frontière : Une PRE SPRUE.

Evolution et traitement :

a) T. TH. à l'adrénochrome avant tout traitement dans le service :

Négatif : 46 P. E. au mm3

64 P. E. au mm3..... +28 %

Il reçoit alors 75 gammas de vitamine B12 et de l'acide folique pendant un mois et demi.

b) T.TH. pratiqué en plein traitement (8 jours)

Négatif : 172 P. E. au mm3

288 P. E. au mm3 + 40 %

c) Après traitement :

Ce malade est considérablement amélioré ; il se lève et reprend une vie normale ; il pèse 63 kilos (contre 49 à l'entrée), les selles sont normalisées.

GR : 4.500.000.

T.TH. est alors positif :

420 P. E. au mm3

240 P. E. au mm3 — 43 %

A noter la posée éosinophilique au moment de la période de réparation de l'anémie, et parallèlement à l'amélioration clinique la normalisation de l'épreuve de THORN.

Conclusion : Les troubles des fonctions hépatiques et de la nutrition par carence vitaminique d'absorption et d'utilisation, se sont accompagnées d'une hypo-réactivité au T.TH. à l'adénochrome et dans un cas à l'A.C.T.H.

Il semble que le T.TH. à l'adrénochrome ne mesure pas seulement la réactivité hypophysaire pour une intensité de stimulant donné, mais aussi l'équilibre métabolique général dont dépend sans doute la régulation du système corticotrope.

B) PARASITOSE.

Après HERNANDEZ et Coll., qui ont étudié le T.TH. à l'adrénaline dans les bilharzioses et les filarioses pour lesquelles il n'a pas été trouvé de modifications importantes de la réponse. Nous avons repris cette investigation avec l'adrénochrome dans un certain nombre de parasitoses sanguines et dans l'amibiase.

Un cas de bilharziose vésicale en pleine évolution qui a été soumis à cette épreuve, s'est montré normal malgré une forte hyperéosinophilie, confirmant en cela ce qu'avait trouvé les auteurs Porto-Ricains.

Malade n° 53, Z... : Noir d'A.E.F., atteint d'une cystite bilharzienne en évolution.

T.TH. à l'adrénochrome (1 mmgr. intra-musculaire) :

Avant : 1124 P.E. au mm3

Après : 820 P.E. au mm3..... —30 % (positif).

Le reste de cette étude se subdivise :

- 1 cas de sequelle nerveuse de scrub-typhus récent.
- 1 cas de paludisme viscéral évolutif.
- 2 cas de paludisme reviviscence banale traitée.
- 3 cas de trypanosomiase à des stades différents.
- 26 cas d'amibiase de formes cliniques très diverses.
- 14 cas d'amibiase traitée par la connessine, incidence du traitement sur le T.TH.

1° Sequelle de scrub-typhus :

Malade n° 54, N.M. : (Observation très résumé qui a fait l'objet d'un travail spécial de M. le Professeur BLANC et de la thèse à paraître à la Faculté de Bordeaux, de Mazère).

Il s'agit d'un gommier de 32 ans rapatrié sanitaire d'Indochine. Il a contracté en opération au Tonkin un typhus des broussailles sévère deux mois avant son arrivée dans le service. Il n'a pu être sauvé que de justesse d'un syndrome d'irritation neuro-végétatif malin par la méthode habituelle et la chloromycétine. L'atteinte nerveuse n'a pu être empêchée.

Il se présente à l'entrée comme un malade extrêmement touché ; cachectique grabataire, il a des escharres sacrées et talonnières en évolution, une polynévrite sensitive-motrice prédominante sur les sciatiques poplités externes, et ne touchant que les membres inférieurs.

Il a une T.A. à 8/5, une anémie à 3.800.000 GR, une leucocytose à 12.000 GB.

Liquide céphalo-rachidien ; très légère albuminorachis à 0,40.

Traité dans le service par 30 gr. d'auréomycine, bévitine et syncortyl.

Evolution : Amélioration très nette de l'état général. Le malade se lève bientôt et se passe très vite de béquilles mais garde une démarche steppante. Gain de poids de 5 kgs. L.C.R. ne contient plus alors que 0,22 d'albumine.

T.T.H. à l'adrénochrome avant thérapeutique : négatif :

952 P.E. au mm3

848 P.E. au mm3..... —11 %

T.T.H. à l'adrénochrome après traitement subnormal :

876 P.E. au mm3

700 P.E. au mm3..... —20 %

T.T.H. à l'A.C.T.H. (12 mmgr.) après trois mois de séjour à l'hôpital ; à sa sortie : positif.

1464 P.E. au mm3

384 P.E. au mm3..... —73 %

A noter encore ici la poussée éosinophilique survenue un mois après traitement et l'amélioration du *T.T.H.* à l'adrénochrome, qui ont coïncidé avec une amélioration clinique indubitable, tandis qu'à sa sortie de l'hôpital la réponse à 12 mgr. d'A.C.T.H. signalait l'intégrité de la surrenale.

2° Paludisme :

Malade n° 55, A.... : Agé de 22 ans, originaire du Bas-Rhin, rapatrié sanitaire le 28 décembre 1950 après 15 mois de séjour en A.E.F. pour « état fébrile prolongé et purpura chronique récidivant ». Il rentre dans le service du Professeur BLANC le 20 janvier 1951.

Il accuse alors une adynamie, une pesanteur dans l'hypochondre droit, des épistaxis abondants. Le transit intestinal est normal. La température est rémittante.

Il présente à l'examen une altération profonde de l'état général, une anémie cliniquement manifeste, une teinte subictérique des conjonctives.

La rate déborde de 3 travers de doigts les fausses côtes, elle est douloureuse, ferme, régulière, mobile.

Le foie est dans ses limites et l'examen des autres appareils est négatif. Pouls : 80 ; T.A. 13/7.

Le temps de saignement : 15 minutes.

Le temps de coagulation : 8 minutes.

Signe du lacet fortement positif.

Taux de prothrombine : 80 % (Quick) et résistance globulaire normale.
Hémogramme : anémie à 2.650.000 GR ; plaquettopénie à 10.000
4.000 GB, formule normale.

Hémoculture négative.

Bilirubine totale 6 mmgr. (pas d'indirecte).

On relève dans ses antécédents une diphtérie à 8 ans au cours de laquelle il aurait présenté un ictère. Pas de notion de dyscrasie familiale.

Histoire : A l'occasion d'une défaillance dans la prise prophylactique quotidienne de quinine en octobre 1950, il présente trois semaines après un état fébrile du type de première atteinte plasmodiale, mais ce dernier n'est pas découvert dans le sang. Malgré une thérapeutique quininique, la fièvre se rallume quatre ou cinq fois sans prendre un type de rythme défini mais qui est surtout marqué par des *accidents purpuriques*.

La situation en était là lorsque à l'occasion d'une recherche systématique de plasmodium dans le sang, il est découvert la présence de SCHIZONTES et GAMETTES DE *Pl. Falciparum*. Une thérapeutique avec paludrine intra-veineuse suivie de paludrine per os et d'un traitement anti-anaphylactique et sédatif général entrepris immédiatement, entraîne une chute brusque de la température, une amélioration de l'état général, une correction de l'anémie et de la thrombopénie. La splénomégalie régresse aussi mais plus lentement. Le temps c'e saignement est normal.

En résumé : Rémittante à plasmodium falciparum, ayant entraîné un trouble de la crase sanguine qui a pu en imposer un moment donné pour un purpura infectieux thrombopénique mais que la notion de séjour en territoire d'endémicité à fièvre estivo-automnale pouvait aussi faire rapporter à sa véritable cause avant la découverte du plasmodium.

T.TH. à l'adrénochrome avant que le diagnostic soit porté a été négatif :

72 P.E. au mm3

80 P.E. au mm3..... +10 %

T.TH. 15 jours après le traitement : positif :

1436 P.E. au mm3

108 P.E. au mm3..... —75 %

Malade n° 56, D... : Paludisme de reviviscence à plasmodium Vivax, après traitement : nivaquine 0,30 par jour pendant 10 jours, suivi de 0,03 de Rhodopréquine pendant 12 jours.

T.TH. à l'adrénochrome pratiquement négatif :

1648 P.E. au mm3

1400 P.E. au mm3

Malade n° 57, M... : 1 mois après le même traitement d'une reviviscence à *Pl. Vivax*.

T.TH. à l'adrénochrome positif :

332 P.E. au mm3

228 P.E. au mm3..... —31 %

Remarque. — Il faut noter que dans le paludisme qui entraîne une spoliation plus ou moins importante de globules rouges, le T.TH. négatif dans le cas n° 55 ne se positive que très lentement après blanchiement par le traitement (n°s 55 et 57), ce qui laisse à penser que cette spoliation joue non seulement un rôle sur l'équilibre sanguin, mais aussi par contre-coup sur la réactivité du système d'adaptation hypophyso-surrénalien. Malheureusement, notre nombre de cas est trop restreint pour permettre d'être affirmatif.

3° Trypanosomiase africaine :

Nous tenons de notre maître en la matière, le Médecin Colonel GALLAIS, qui a une grande expérience de cette maladie et des manuels modernes de pathologie exotique que les trypanosomes se localisent électivement dans les artériolles terminales de la base du cerveau.

Monsieur le Professeur POURSINES et PIGOURY ont montré que dans la trypanosomiase expérimentale, « le substratum lésionnel commun fondamental est fait de réaction générale du système réticulo-endothélial et d'anémie ». Chez le cheval inoculé par le Try. EVANS, la maladie provoque une cachexie qui a quelque analogie avec la cachexie de Simmonds.

L'examen anatomo-pathologique des surrénales de ces animaux n'a pas montré à ces auteurs d'inflammation ni même de congestion (disparition dans tous les cas de la couche de spongiocytes). Par contre, l'hypophyse contenait de « petits foyers hémorragiques et inflammatoires avec des polynucléaires voisins de la suppuration » et groupés en une plage assez vaste dans la portion glandulaire.

Il est donc vraisemblable que les sommeilleux atteints de troubles de la série neuro-végétative si protéiformes, englobant les rythmes généraux et la nutrition et objectivé par l'électro-encéphalogramme (GALLAIS), ne sont pas exempts d'atteinte des corrélations hypophyso-nerveuses et de lésion du parenchyme noble de cette glande.

Dans le but d'objectiver ce trouble, nous avons pratiqué des T.TH. couplés, adrénochrome et A.C.T.H. chez 3 malades à des périodes très différentes de la maladie. Les observations résumées ci-dessous ont été présentées à la réunion de printemps de la Société Française d'E.E.G. (Paris, mai 1951) et sont à paraître dans « EEG and clinical neuro physiology », sous la signature du Dr GALLAIS et ses Coll. Nous lui sommes très obligés d'avoir permis que nous les reprenions à un point de vue différent dans le présent travail.

Malade n° 58, C... : Européen atteint de maladie du sommeil, traitée actuellement, considéré comme stabilisé.

T.TH. à l'adrénochrome positif :

224 P.E. au mm3

160 P.E. au mm3..... —30 %

Malade n° 59, K... : Trypanosomiase encéphalo-méningée, chez un noir d'A.E.F., caractérisé par un aspect général indifférent, une hypersomnie diurne.

A l'examen : Une dysharmonie stato-kinétique.

— Reflexes ostéo-tendineux généralement vifs.

— Hyperpathie à la piqure, localisée aux membres inférieurs, intégrité des paires crâniennes.

Le reste de l'examen somatique permet d'objectiver une bradycardie à 60 pulsations minute.

T.A. 11,5/6 et l'électrocardiogramme montre une disparition de l'onde T. dans toutes les dérivations.

Bilan biologique :

Sang : anémie à 3.350.000, polynucléose neutrophile à 79 %.

V.S. : 1re heure 70 mm.

2me heure 83

Absence de trypanosomes à la triple centrifugation.

L.C.R. : 450 éléments au mm³, 5 % de cellule de Mott.

Albumine : 0,80.

T.TH. à l'adrénochrome négatif : *avant traitement* :

716 P.E. au mm³

936 P.E. au mm³..... —31 %

T.TH. à l'A.C.T.H. (12 mmgr.) après 7 piqûres de moranyl-tryparsamide, positif :

2200 P.E. au mm³

935 P.E. au mm³..... —97 %

N.-B. — Il y a eu recrudescence de la somnolence et de l'hypertonie après l'injection d'A.C.T.H.

Malade n° 60... : Hospitalisé le 9 février 1951 pour « hallucinations auditives, tendance agressive ». Trypanosomiase d'innoculation forme lymphatico-sanguine dans un but thérapeutique. Le 17 février, il est effectué une injection intra-veineuse de 10 cc. de L.C.R. d'un sujet suspect de trypanosomiase.

Le premier phénomène anormal s'est dessiné vers le 24 février par une accélération de la V.S. des hématies. Celles-ci étaient 10 jours après l'inoculation :

1re heure 22 mm.

2me heure 48

— Par un mouvement fébrile vespéral ;

— Par la présence de trypanosomes dans le sang ; le L.C.R. demeure normal ;

— Par la disparition enfin des hallucinations et un retour du comportement à la normale.

Aucun autre phénomène neurologique ni somatique.

Le 9 mars, la V.S. est à :

1re heure 120 m.

2me heure 135

T.TH. à l'A.C.T.H. (12 mmgr.) le 13 mars positif :

248 P.E. au mm³

106 P.E. au mm³..... —56 %

A noter que la malade avait pris son repas avant la 2me numération.

T.TH. à l'adrénochrome négatif, le 24 mars :

44 P.E. au mm³

54 P.E. au mm³..... +23 %

N.-B. — Le taux très bas des P.E. avant épreuve est fortement en faveur d'une poussée évolutive, actuelle.

DISCUSSION :

En résumé, il faut retenir de ces trois résultats que :

a) un trypanosome traité et stabilisé a répondu normalement au T.TH. à l'adrénochrome.

b) une trypanosomiase lymphatico-sanguine (stade d'invasion de

la maladie) et une trypanosomiase encéphalo-méningée (stade terminal de la maladie) ont toutes les deux un T.TH. à l'adrénochrome anormal (—) et un T.TH. à l'A.C.T.H. normal.

Si ce n'était le nombre trop restreint de malades, ces résultats peuvent être interprétés comme étant le reflet :

1° de l'intégrité cortico-surrénale (A.C.T.H. plus),

2° de l'hyporactivité corticotrope hypophysaire (adrénochrome moins) ;

3° Enfin, dans le cas de stabilisation évolutive clinique et biologique d'une récupération de la réactivité corticotrope (malade n° 58).

En conséquence, on notera que l'infestation sanguine par les trypanosomes perturbe la réactivité hypophysaire au même titre que le plasmodium falciparum dans le cas du malade qui a été vu précédemment (n° 55), que la diencéphalite trypanosomienne s'accompagne d'une dysrégulation profonde de la fonction corticotrope. Nous avons vu dans cette dernière forme une augmentation de 220 du nombre des P. E. à l'épreuve, ce qui incontestablement montre que seul le phénomène correcteur éosinopoïétique a fonctionné. De plus, l'injection d'A.C.T.H. a provoqué une éosinopénie tellement intense qu'il est impossible de ne pas considérer que la réserve de corticoïdes n'était pas très grande et que le cortex surrénal avait sans doute en quelque sorte perdu l'habitude d'être stimulé par l'hormone corticotrope. Enfin, ce malade a présenté au cours de l'épreuve à l'A.C.T.H. une recrudescence des signes cliniques catatoniques.

Il y a là un faisceau de présomptions qui, jointes aux constatations expérimentales et au fait qu'à ce stade la maladie est quasiment irréversible, sont en faveur d'une atteinte organique probable du parenchyme noble de l'hypophyse. Une étude statistique serait à ce point de vue du plus haut intérêt pour étayer cette notion. Il semble en tout cas que les trois cas rapportés montrent tout l'avantage qui peut être tiré de la comparaison des deux tests de THORN.

4° Amibiase, maladie et amibiase parasitose.

Il s'agit là d'une parasitose intestinale extrêmement répandue, redoutable par ses conséquences locales sur le tube digestif : colite, syndrome solaire atypique, trouble de l'absorption et surtout par sa ténacité et le danger toujours possible d'un ensemencement hépatique.

— 26 amibiens de toutes formes cliniques ont été soumis au T.TH. à l'adrénochrome.

— 18 ont un T.T.H. positif avec une chute moyenne de — 44 %.

— 5 ont eu un T.TH. subnormal, chute moyenne, — 26 %.

— 3 ont eu une réponse négative.

a) *T.TH. positif* :

		Avant	Après	Pourcent.
Malade n° 61, B.....	Colite amibienne	252	144	—43 %
Malade n° 31, V.....	Porteur de kystes, ascaridiose	1200	640	—46 %
Malade n° 28, S.....	Porteur de kystes, ascaridiose	270	120	—50 %
Malade n° 62, AS.....	Amibiase intestinale chronique	580	300	—48 %
Malade n° 63, P.....	Sequelles dyscoelique, dyspepsie de répercussivité solaire	376	168	—56 %
Malade n° 64, C.....	Amibiase intestinale paraissant stabilisée....	80	10	—80 %
Malade n° 65, C.....	Porteur de kystes.....	112	56	—50 %
Malade n° 66, B.....	Colite amibienne, porteur de kystes.....	124	24	—80 %
Malade n° 29, G.....	Amibiase intestinale de rechute, tendance à la chronicité vraie anguillulose, ankylostomiase	671	420	—38 %
Malade n° 67, G.....	Amibiase dysentérique grave à rechutes rapprochées	500	280	—45 %
Malade n° 68, M.....	Amibiase intestinale de rechute bilharziose viscérale (splénomégalie)	352	240	—31 %
Malade n° 69, A.....	Amibiase dysentérique de rechute participation hépatique douteuse....	620	320	—48 %
Malade n° 70, B.....	Amibiase intestinale de forme diarrhéique	120	72	—48 %
Malade n° 71, B.....	Amibiase intestinale traitée, mauvais état général	200	132	—32 %
Malade n° 72, N.....	Porteur de kyste, ascaridiose			—38 %
Malade n° 73, M.....	Hépatite amibienne V.S. 83 mm.	12	4	
	114 mm.			
Malade n° 74, D.....	Idem V.S. 30 mm.	164	100	—38 %
	72 mm.			
Malade n° 30, B.....	Idem V.S. 25 mm.	564	260	—53 %
	60 mm.			

b) *T.TH. subnormaux* :

Malade n° 75, SH....	Hépatite amibienne	220	172	—22 %
Malade n° 46, L.....	Amibiase intestinale chron. éthylisme, précaréance (déjà vu)....	226	164	—27 %
Malade n° 76, D.....	Rechute dysentérique, bilharziose vésicale BW +	2320	1360	—24 %
Malade n° 77, NG....	Amibiase intestinale chronique forme diarrhéique	300	216	—28 %
Malade n° 78, L.....	Amibiase intestinale grave à rechutes rapprochées, état général très déficient	104	84	—19 %

c) T.TH. négatifs :

Malade n° 33, A.....	Abcès amibien du foie évacué par les bronches	240	220	— 8 %
Malade n° 79, P.....	Rechute d'amibiase intestinale de forme dysentérique avec participation hépatique, déclanchée à l'occasion d'un excès alimentaire chez un pléthorique	152	198	+25 %
Malade n° 34, H.....	Dysenterie amœbo-bacillaire	28	28	0 %

CONCLUSION. — Statistiquement, 69 % des amibiens, sans distinction de forme, ont un T.TH. normal.

19 % ont une réponse subnormale,

12 % ont une réponse négative.

Il faut retenir :

1° Que le seul cas d'amibiase intestinale qui a un T.TH. anormal est atteint d'une association redoutable avec une dysenterie bacillaire (agglutination sur Flexner 1/100, urétrite amicrobienne) ;

2° que les 4 malades ayant un T.TH. subnormal ont un tableau clinique complexe que réalisent seuls des séjours en pays tropicaux dans des conditions sanitaires défectueuses ;

3° que parmi les hépatites amibiennes :

— 3 ont un T.TH. normal ; il s'agit là de malades en excellente condition de résistance, état général peu touché ;

— 2 ont un T.TH. négatif, dont un a une forme suppurée évacuée, des troubles de la nutrition importants ;

— 1 a eu une réponse subnormale.

5° Incidence de Traitement de l'Amibiase par la connessive sur les T. TH.

L'importance des troubles nerveux et neuro-végétatifs, dont le plus remarquable est un trouble du sommeil, qui accompagne fréquemment la thérapeutique par la connessine, a conduit l'un de ses promoteurs, le Médecin Commandant RAOULT, à penser que cette thérapeutique avait peut-être parallèlement à son action sur le système nerveux une certaine incidence sur le système endocrinien de ces malades.

La posologie employée était de 0,60 de Roquessine par jour pendant 8 jours. Deux malades ont été soumis à l'épreuve à l'A.C.T.H. et 8 autres à un T.TH. à l'adrénochrome. On rapportera ensuite l'essai de correction des troubles occasionnés par ce traitement par l'épidione et l'hormone mâle et leur incidence sur le T.TH.

1) T.T.H. à l'A.C.T.H. (12 mmgr.)

Malade n° 80, B... : Amibiase dysentérique à rechutes rapprochées (neuf rechutes), il y a eu une participation hépatique à la 4^{me} rechute, présence d'amibes histolytiques dans les selles. Pendant le traitement ne se plaint que de très peu de troubles, fatigue, insomnies.

T.T.H. à l'A.C.T.H. positifs avant et après :

- a) Avant : 1170 P.E. au mm³
640 P.E. au mm³..... —48 %
b) Après : 1264 P.E. au mm³
608 P.E. au mm³..... —52 %

Malade n° 81, P... : Amibiase intestinale chronique à forme diarrhéique, participation hépatique minime à l'entrée. Ankylostomose GB : 10.000.

1^{re} heure 7 mm.

2^{me} heure 15 mm. au moment de l'épreuve.

S'est plaint pendant le traitement d'onirisme à partir du 2^{me} jour et présente un tremblement fin des extrémités à la fin du traitement.

T.T.H. à l'A.C.T.H. positifs avant et après thérapeutique :

- a) Avant : 800 P.E. au mm³
380 P.E. au mm³..... —52,5 %
b) Après : 1404 P.E. au mm³
908 P.E. au mm³..... —35 %

II) T.T.H. à l'adrénochrome

Parmi les 8 malades :

— 5 étaient normaux avant traitement.

— 3 étaient anormaux avant traitement du point de vue T.T.H.

Anormaux avant traitement : Ils ont été classés par ordre croissant de troubles présentés pendant la médication.

Malade n° 65, C... : Amibiase chronique, forme diarrhéique, porteur de kyste d'amibes dysentériques.

S'est plaint pendant le traitement d'un minimum de troubles : émotivité, agitation non coutumière.

- 112 P.E. au mm³
56 P.E. au mm³..... —50 %

Après traitement : négatif :

- 112 P.E. au mm³
100 P.E. au mm³..... —11 %

Malade n° 73, M... : Hépatite amibienne :

V.S. 1^{re} heure 30 mm.

2^{me} heure 60 mm.

Protidémie : 135 gr. 0/00, glob. 90 gr., sérine 45 gr., rapport : 0,50 ; ascite légère et œdème léger des membres inférieurs : albuminurie fugace à 0,35.

Les troubles rapportés ne sont pas très importants en regard de l'amélioration clinique (surtout marqué par de l'insomnie).

T.TH. adrénochrome avant traitement :

12 P.E. au mm3
4 P.E. au mm3

Après traitement : négatif :

122 P.E. au mm3
140 P.E. au mm3..... —13 %

Malade n° 66, B... : Colite amibienne, troubles dyspeptiques de répercussivité ; 3 à 4 selles molles par jour.

Se plaint de troubles assez importants : sudation abondante sans fièvre pendant tout le traitement, asthénie, bouffées de chaleur, insomnie, onirisme, bourdonnements d'oreilles, vertiges, tremblements fins des extrémités.

T.TH. adrénochrome avant traitement :

124 P.E. au mm3
24 P.E. au mm3..... —80 %

Après traitement : négatif :

126 P.E. au mm3
158 P.E. au mm3..... +20 %

Malade n° 74, D... : Hépatite amibienne.

Se plaint d'insomnie, d'onirisme érotique, ave érection, pollution nocturne, sueurs, excitation motrice suivie d'une profonde asthénie, anorexie légère, bourdonnements d'oreilles, précordialgies et les trois derniers jours dyspepsie hypersthénique. On remarque des myoclonies en décharge.

T.TH. adrénochrome avant traitement :

164 P.E. au mm3
100 P.E. au mm3..... —38 %

Après traitement : négatif :

170 P.E. au mm3
148 P.E. au mm3..... —13 %

Malade n° 68, M... : Amibiase dysentérique de rechute.

Se plaint de céphalées à partir du troisième jour et pendant tout le traitement, de sueurs, bouffées de chaleur, asthénie intense, vertiges, bourdonnement d'oreilles et surtout d'insomnie avec agitation nocturne. Il présente aussi un tremblement fin des extrémités.

T.TH. adrénochrome avant traitement :

352 P.E. au mm3
240 P.E. au mm3..... —31 %

Après traitement : négatif :

278 P.E. au mm3
218 P.E. au mm3..... +21,5 %

Anormaux avant traitement (3 cas) *T.TH.* négatifs.

Malade n° 79, P... : Rechute d'amibiase dysentérique, participation hépatique déclenchée à l'occasion de libations chez un pléthorique.

Rapporte que la deuxième nuit du traitement il a souffert d'insomnie de nausée, sialorrhée, amertume buccale, vertiges violents, bourdonnements d'oreilles (sons de cloches), des tremblements et vers le matin de l'onirisme fantastique, les jours suivants seules persistent l'insomnie et des céphalées.

T.TH. adrénochrome avant traitement (—) :

152 P.E. au mm3
198 P.E. au mm3..... +23 %

Après traitement : négatif :

248 P.E. au mm3

228 P.E. au mm3..... — 8 %

Malade n° 78, L... : Amibiase intestinale grave, rechutes dysentériques rapprochées.

Les troubles dont il se plaint sont du même type que les précédents mais surtout marqués au début du traitement.

T.TH. adrénochrome avant traitement : subnormal :

104 P.E. au mm3

84 P.E. au mm3..... —19 %

Après traitement : subnormal :

251 P.E. au mm3

186 P.E. au mm3..... —25 %

Malade n° 33, A... : Abscès amibien du foie évacué par les bronches.

S'est plaint de sueurs, bouffées de chaleur, asthénie intense, bourdonnements, vertiges, démarche ébrieuse, douleur du membre inférieur gauche, insomnie très importante, tremblements.

T.TH. N'a pas été fait avant traitement, mais est resté anormal un mois après (cf. ce cas rapporté dans l'étude de l'influence des cestrogènes sur le *T.TH.*).

Après traitement : négatif :

234 P.E. au mm3

272 P.E. au mm3..... +14 %

DISCUSSION. — La connessine provoque des troubles subjectifs et objectifs (tremblement) qui sont en rapport avec l'imprégnation démontrée expérimentalement du système nerveux par cette substance.

Sa localisation élective chez l'homme paraît se faire d'après les symptômes cliniques au niveau de la base du cerveau.

— Le *T.TH.* à l'*A.C.T.H.* ne s'est pas montré sensiblement influencé par cette thérapeutique dans deux cas

— Le *T.TH.* à l'adrénochrome s'est montré par contre sur 8 observations toujours négatif après traitement : 5 cas qui avaient une épreuve positive avant, ont eu une épreuve négative après traitement, Les 3 autres cas, qui étaient anormaux avant, le sont restés après.

Ce qui suggère, compte tenu du nombre restreint d'observations que la connessine de formule chimique proche parente de la famille des corps à noyau stérol, n'est pas sans action sur la réponse corticotrope de l'hypophyse antérieure à une stimulation métabolique.

La question reste encore posée de savoir si cette action freinatrice s'exerce au niveau de l'hypophyse elle-même, comme le ferait prévoir l'action nerveuse de ce médicament, ou bien sur la régulation périphérique de la fonction corticotrope en particulier au niveau du foie.

1° Association avec Epidione.

Dans le but de diminuer les réactions nerveuses infundibulaires et sous-thalamiques, il a été donné 0,15 d'épidione par jour pendant tout le traitement connessinique. Ainsi pouvait être déterminée l'incidence d'un

sédatif électif de la base du cerveau sur les troubles cliniques et le T.TH. Cet essai n'a pu être fait que dans un nombre très restreint de cas :

- 3 malades : 1 avait un T.TH. normal avant traitement ;
2 avaient un T.TH. subnormal avant.

Malade n° 62, S... : Amibiase intestinale chronique forme diarrhéique. N'ont pu être relevé que les phénomènes objectifs, constatés par l'infirmière de nuit : insomnie, sudation abondante, agitation.

T.TH. adrénochrome avant traitement : positif :
580 P.E. au mm3
300 P.E. au mm3..... —48 %

Après traitement : négatif :
428 P.E. au mm3
416 P.E. au mm3..... —3 %

Malade n° 76, D... : Rechute dysentérique, bilharziose vésicale, BW + S'est plaint pendant le traitement d'agitation, d'insomnie, de bourdonnements d'oreilles, de vertiges, algie générale, frissons, sueurs, céphalées. Pas de tremblement.

T.TH. adrénochrome avant traitement : subnormal :
2320 P.E. au mm3
1340 P.E. au mm3..... —24 %

Après traitement :
2488 P.E. au mm3
2332 P.E. au mm3..... —6 %

Malade n° 46, L... : Amibiase intestinale chronique, éthylisme, préarence vitamique, troubles psychonévrotiques.

Il se plaint de troubles extrêmement accusés, malgré l'Epidiome associée. Insomnie, onirisme pendant toute la durée du traitement, vertiges, sueurs, céphalées nocturnes, asthénie, arthralgies, crise précordialgiques avec tachycardie.

T.TH. adrénochrome avant traitement : subnormal :
226 P.E. au mm3
164 P.E. au mm3..... —27 %

Après traitement : négatif :
260 P.E. au mm3
324 P.E. au mm3..... +19 %

N.-B. — Les réponses comme précédemment après traitement connessine seule, ont toujours été négatives malgré l'association avec un sédatif de la base du cerveau. Parallèlement les troubles cliniques ne semble pas avoir été influencés sensiblement.

2° Association avec Testostérone.

Enfin, dans un but de mieux objectiver si une partie des troubles ne sont pas rapportables à un hyperfonctionnement hypophyso-corticotrope, on a cherché à déterminer l'incidence sur les troubles cliniques et sur le T.TH. de l'association à la Connessine de 10 mgr. intra-musculaire tous les deux jours (dose totale de 30 mgr.) de testotérone, chez deux malades. Ils avaient une épreuve normale avant traitement.

Malade n° 67, G... : Amibiase dysentérique grave à rechutes rapprochées. Se plaint pendant la médication d'une insomnie sans onirisme et d'asthénie à partir du troisième jour. Pendant toute la durée du traitement il souffre de vertiges, de sudations et présente un tremblement des extrémités très marqué.

T.TH. adrénochrome, avant traitement : positif :

500 P.E. au mm³

280 P.E. au mm³..... —44 %

Après traitement : négatif :

352 P.E. au mm³

280 P.E. au mm³..... —10 %

Malade n° 69, A... : Amibiase dysentérique de rechute, participation hépatique douteuse.

Présente une insomnie intense, des algies diffusés surtout à partir du deuxième jour de traitement. A noter dans les jours qui ont suivi le traitement d'une dermatose exsudative des bourses qui a cédé rapidement à un traitement local banal et aux antihistaminiques.

T.TH. adrénochrome, avant traitement : positif :

620 P.E. au mm³

320 P.E. au mm³..... —48 %

Après traitement : négatif :

510 P.E. au mm³

540 P.E. au mm³..... +5,5 %

N.-B. — Ici encore le *T.TH.* est négatif après traitement tandis que les troubles cliniques ne sont pas influencés très favorablement.

DISCUSSION.

1° L'association à la connessine d'un sédatif de la base du cerveau et d'un inhibiteur de l'hypophyse n'a pas pratiquement modifié les inconvénients fâcheux du traitement amibien.

2° Cette association ne modifie pas non plus la négativité du *T.TH.* à l'adrénochrome après thérapeutique qui a été précédemment observé après connessine seule. Les 5 malades de cette série ont eu un *T.TH.* anormal après traitement.

— De fait, le testotérone ne pouvait qu'accentuer l'hyperactivité corticotrope, G. LAROCHE et Coll. ont obtenu, sur 5 épreuves à l'adrénaline, 3 réponses négatives en cours de traitement par les androgènes. L'épidione ne devait pas non plus modifier cette réactivité si l'on songe que ce corps doit avoir parallèlement à son action sédatrice dépressive et nerveuse une réaction dans le même sens que la connessine. Rappelons à ce propos que le gardénal sodique, corps d'action voisine de l'épidione, bloquerait les réactions éosinopéniantes de la souris sous l'influence d'un stress moyen (COSTE, DELBARRE et Coll.).

L'avantage de cette étude trop courte a été de montrer la coïncidence frappante entre les troubles nerveux neuro-végétatifs et psychiques consécutifs au traitement par l'aconnessine et l'absence ou la diminution de la réactivité hypophyso-surrénale. Ce fait est d'autant plus intéressant que certaines recherches tendent à montrer que la physiologie du système nerveux est tributaire de la répartition du potassium, qui est lui-même sous la dépendance de la sécrétion cortico-surrénale (PINCUS et son Ecole). Certes, le *primum movens* des troubles n'est pas au niveau de l'hypophyse, mais il y a là un point de jonction où interfèrent troubles humoraux, régulation endocrinienne et équilibre psychique.

RESUME GENERAL

Dans un premier chapitre, a été rapporté les résultats de T.TH. à l'adrénochrome effectués chez 42 malades :

1° Un groupe de 7 malades peu homogène. L'épreuve a été négative dans un cas de diabète acromégalique associé à une maladie de Paget, en accord avec une négativité du T.TH. à l'A.C.T.H.

Le T.TH. a permis dans ce groupe d'endocrino-psychiques de soulever un certain nombre de problèmes qui montrent que l'on est arrivé à un point des connaissances endocrinologiques où les fonctions réagissent les unes sur les autres. Perturbées, elles étendent leurs conséquences jusque dans la personnalité et dans le comportement des individus. On remarquera la note nerveuse et psychique qui fait cortège aux troubles des malades n° 2, 3 et 4 et en particulier la possibilité d'assimiler une crise épileptiforme à un stress dans le cas du malade n° 7.

2° 13 malades à symptomatologie surrénalienne :

a) 7 dont les troubles sont caractérisés surtout par une asthénie d'intensité diverse. La participation surrénale n'a pu être objectivée qu'une seule fois par le T.TH. à l'adrénochrome (malade n° 14).

b) 6 malades porteurs de symptôme d'hypercorticisme ont toujours eu une réponse normale au T.TH.

3° 6 malades porteurs d'un habitus gynoïde ont permis par la corrélation de la clinique et du T.TH. d'opposer la constitution gynoïde, trouble des récepteurs et l'habitue gynoïde acquis de l'andropause. Cette dernière forme a eu un T.TH. négatif.

4° Chez 8 malades soumis à une thérapeutique par les oestrogènes de synthèse (éthynyl-oestradiol), il a été pratiqué un T.TH. avant et après la médication. La comparaison de ceux-ci a donné :

a) 4 malades à T.TH. normal avant le sont restés après,

b) 1 malade à T.TH. avant est devenu anormal après,

c) 2 malades à T.TH. anormal avant le sont restés après.

Le premier groupe est celui qui a le moins réagi par des troubles subjectifs et objectifs au traitement, alors que le groupe b et c ont eu des réactions gênantes qui ne sont pas sans rappeler ceux qu'occasionnent les traitements par la connessine.

5° 10 Rhumatisants chez qui a été effectué le T.TH. à l'adrénochrome :

a) 8 répondent normalement ;

b) une malade atteinte d'un rhumatisme endocrinien a présenté un T.TH. adrénochrome négatif.

un T.TH. A.C.T.H. positif.

c) 1 malade atteint d'un début aigu de polyarthrite chronique a eu un T.TH. à l'adrénocr. négatif qui s'est positifé au moment de la convalescence.

Dans un deuxième chapitre, on a vu :

1° L'étude de quelques cas de troubles métaboliques (9 cas) d'origine hépatothique ou carencielle a montré que la réponse à l'épreuve était perturbée, suggérant que l'adrénochrome intervient comme stimulant hypophysaire au niveau du mécanisme périphérique de régulation hypophyso-surrénalien.

2° Dans certaines parasitoses sanguines :

— un cas de paludisme à falciparum ;

— deux cas de trypanosomiasés,

le T.TH. à l'adrénochrome a été négatif, laissant prévoir dans le cas de la maladie du sommeil au stade de méningo-encéphalite une atteinte hypophysaire directe par les trypanosomes.

Dans le cas de paludisme avec trouble dyscrasique, le T.TH. s'est positifé après traitement et guérison biologique.

Les deux trypanosomés ont eu un T.TH. à l'A.C.T.H. normal.

3° Dans une parasitose intestinale, l'amibiase, le T.TH. à l'adrénochrome ne s'est pas montré perturbé, en dehors de causes surajoutées ou d'une atteinte profonde de l'état général. L'épreuve s'est montrée généralement comme le reflet assez fidèle de la gravité clinique. L'hyper-éosinophilie ne nous a pas paru particulièrement gênante dans ce groupe de malades.

4° Après le traitement par la connessine de l'amibiase chez 8 malades, le T.TH. adrénocr. a été négatif. Deux malades ont eu après un traitement identique au T.TH. à l'A.C.T.H. normal. L'association à la connessine d'épidione et de testotérone ne modifie nullement la réponse négative à l'injection d'adrénochrome. Les réactions cliniques au traitement ne sont pas non plus modifiées par de telles associations.

TROISIEME PARTIE

MÉCANISME DE L'EOSINOPÉNIE HORMONALE L'EQUILIBRE EOSINOPOIESE EOSINOLYSE ESSAI DE SYNTHÈSE

Il est nécessaire avant d'aborder le problème général du mécanisme de l'éosinopénie, de définir aussi brièvement que possible la signification biologique des polynucléaires éosinophiles. Pour la clarté de l'exposé ce mécanisme sera ensuite divisé en mécanisme de la sécrétion des corticoïdes responsable de l'éosinolyse et en mécanisme de l'action propre de ces hormones sur les P.E.

1° Signification générale des P.E.

Un bref rappel chimologique et physiologique de ces cellules est en effet nécessaire comme base de départ de cette étude. La plupart des éléments de ce rppel sont empruntés à DEROBERT.

Les P.E. sont de la lignée myéloïde. Proches parents des polynucléaires neutrophiles, ils dérivent de la même cellule souche.

— Les granulations sont les éléments principaux de ces cellules.

Celles-là retiennent et précipitent à leur périphérie les colorants acides comme l'éosine. Ces granulations ne sont pas des artefacts post mortem puisqu'elles apparaissent à l'ultra-microscope rondes, brillantes, à double contour, animées de mouvements sur place qui s'accélèrent jusqu'à la lye cellulaire.

— Leur caractère chimique est des plus importants car probablement lié à leur rôle physiologique. Elles ont un caractère acidophile général qui les oppose à la basophilie des granulations bétas.

Un point intéressant est leur hydrophilie qui entraîne leur augmentation de volume et une accentuation de leur affinité acidophile (JOLLY). On entrevoit que l'imbibition hydrique du sang et la perméabilité de la membrane cytoplasmique jouent certainement un rôle important dans sa destinée.

L'hydrophilie des granulations des P.E. associée à leur insolubilité dans l'eau et leur solubilité dans l'alcool absolu non neutre, excluent absolument leur constitution minérale ou glucidique et les rapprochent étrangement des caractères chimiques du cholestérol et des acides gras non saturés. Or des médicaments comme l'hépatothérapie, augmentent parallèlement le taux des P.E. et la cholestérolémie (ADLER et Coll., MARANON et COLLAZO, cités par DEROBERT). L'histamine qui est oésinopéniante par stimulation réactionnelle de l'adrénalino-sécrétion, diminue

la cholestérolémie. Au stade aigu des maladies infectieuses, il en est de même, alors que la convalescence est annoncée par leur augmentation. Toutefois le parallélisme n'est pas absolu : les injections de substances hypercholestérolémiantes n'augmentent pas le nombre des P.E. Si donc un rapport existe entre ces cellules et le cholestérol précurseur hormonal, il est probable que c'est en corrélation avec le mécanisme surrénalien.

Un parallélisme analogue se retrouve entre le taux des P.E. et la fibrinémie. Dernièrement COSTE et COL. ont bien mis l'accent sur l'action fibrinopénisante de la cortisone dans l'asthme. La vitesse de sédimentation des hématies en est un reflet dans cette maladie.

Les P.E. ont un pouvoir protéolytique et lipolytique même après leur mort ou leur éclatement.

— La constitution chimique des granulations est encore discutée.

Mais TURCHINI et COL. ont dernièrement montré, avec une technique appropriée, la présence d'acides ribosenucléiques dans les granulations. Ils expliquent leur affinité chimique par le fait que l'éosine possède « 20 hydrogènes libres » qui peuvent « se combiner à l'acide ribonucléique ». Cette nucléoprotéine serait une réserve pro-fermentaire spécifique de ces cellules.

Certains auteurs pensent que ce pivot nucléoprotéique s'entourerait dans certaines conditions, d'une gaine de lipoides non miscibles dans le cytoplasme qui confèreraient aux granulations des propriétés voisines des acides gras non saturés. Si cette hypothèse se trouvait vérifiée le mécanisme d'action des corticoïdes sur les P.E. serait singulièrement éclairé, car l'organe cible des oxystéroïdes pourrait bien être alors ces granulations.

En cas de mort ou d'éclatement des P.E., les granulations jouent le rôle de véritables « organismes élémentaires à fonction spéciale » (DEROBERT). Elles ont été comparées dans leur constitution et fonction aux mitochondries des cellules végétales et de la cellule hépatique spécialisées dans une fonction diastasique (REGAN, POLICARD, etc...).

AUDIBERT aurait vu les P.E. se vider comme des bourses et essaimer leurs granulations. Ce fait a été interprété par les uns comme un phénomène dégénératif, et par les autres comme un phénomène actif de défense (JOLLY).

Les P.E. joueraient aussi un rôle dans la lipolyse et la lipodiérèse pulmonaire. Comparés aux Poly. Neutro., ils ont un pouvoir diapédétique et phagocytaire, mais celui-ci est maximum pour les protozoaires du sang (Trypanosome EVANSI in vitro WEINBERG et SEGUIN).

Leur index phagocytaire est 20 fois moindre que celui des P.N. Leur chimiotactisme est différent ; ils font perdre le pouvoir antigénique au liquide hydatique (WEINBERG et SEGUIN).

— In vitro, leur longévité est bien supérieure à celle des poly-neutro (60 jours environ). Les P.E. apparaissent donc comme des cellules résistantes dans des conditions anormales, mais cela ne préjuge en rien de leur longévité réelle dans l'organisme.

En résumé : La fonction de ces cellules paraît intimement liée à la présence de leurs granulations. Elle est essentiellement « de neutraliser des substances albuminoïdes » qui pénètrent dans l'organisme, à la faveur d'effraction de la peau ou des muqueuses ; ou encore des substances endogènes d'origine dysmétabolique dont le caractère purement toxique ne provoque pas la défense anti-infectieuse des P.N.

Peut-être faudra-t-il voir en ces cellules, en plus d'agents antitoxiques, une réserve nucléoprotéique et fermentaire nécessaire à l'équilibre du milieu intérieur et au fonctionnement métabolique accéléré tel que cela se présente sous l'influence d'une agression.

2° Mécanisme de l'éosinopénie hormonale :

Une éosinopénie peut être en général sous la dépendance soit d'une insuffisance de la poïèse médullaire et elle correspond alors à une agranulocytose reconnaissable par le contexte clinique et biologique ; soit d'une agression actuelle ; soit enfin d'un hypercorticisme chronique. Dans le cadre de ce travail il ne sera envisagé que les facteurs présidant au mécanisme de ce que l'on peut appeler « l'éosinopénie hormonale », telle qu'elle nous a été révélée dans l'étude expérimentale et clinique des tests de THORN.

Le fait que dans le mécanisme de cette éosinopénie la sécrétion du cortex surrénal est prépondérante rend impossible une quelconque compréhension de sa signification biologique si l'on a présent à l'esprit le mécanisme de la régulation hypophyso-surrénalienne.

a) Régulation de la sécrétion des corticoïdes :

Le problème que pose l'étude de cette régulation n'est pas tellement dans l'analyse des facteurs qui y président mais dans leur hiérarchie. Il ressort en effet sans aucune ambiguïté des travaux effectués sur cette question que les facteurs hormonaux, nerveux et métaboliques jouent chacun un rôle dans la mobilisation du système hypophyso-surrénalien. La difficulté pour l'observateur réside dans l'impossibilité technique insurmontable d'étudier chacun d'eux isolément. De plus, un certain nombre d'intermédiaires et leur localisation exacte manquent pour permettre d'apporter une solution claire. Cependant une étude critique des diverses théories préconisées rend possible un certain choix et une reconstruction imparfaite du mécanisme physiologique.

Il y a schématiquement trois conceptions différentes qui s'affrontent, selon que l'un ou l'autre des facteurs est préféré.

1° Pour LONG ce serait l'adrénaline sécrétée par la médullo-surrénale au cours de l'agression qui serait comme l'a écrit VOGT « le commun dénominateur du mécanisme de sollicitation hypophyso-surrénalien ». En effet, l'émotion par exemple, l'injection d'adrénaline reproduisent la plupart des stigmates de sécrétion corticoïdienne et plus spécialement une éosinopénie. Nous avons vu dans la première partie de ce

travail, qu'en fait cette substance n'était pas nécessaire à la production du phénomène de stimulation hypophysaire. Bien plus, l'adrénaline est active par son action métabolique et fort probablement par l'intermédiaire de ses dérivés oxydés puisque l'adrénochrome s'est montré expérimentalement et en clinique reproduire tous les effets de l'adrénaline.

Si donc l'adrénaline a sa place dans la régulation de la fonction corticotrope, c'est intégrée dans une modification métabolique périphérique effective.

2° Mécanisme neuro-endocrinien : Dans un ordre d'idée voisin, certains auteurs font intervenir l'existence d'un récepteur hypothalamique à une sollicitation périphérique qui entraînerait la sécrétion d'A.C.T.H. Pour bon nombre d'auteurs l'hypothalamus et l'hypophyse sont intimement liés dans leur fonctionnement.

THORN et Coll. pensent que l'adrénaline agirait normalement par l'intermédiaire de l'infundibulum. En effet, l'anesthésie supprime ou du moins retarde la réponse corticotrope à l'agression, tandis que l'adrénaline injectée à ce moment la rétablit. FRIEDGOOD au cours de la discussion d'un exposé de THORN et FORSHAM (proceeding of Leurentiam hormone conference) rapporte que la « néosynéphrine » serait susceptible d'engendrer expérimentalement des pseudogrossesses sur des rates ovariectomisées. L'adrénaline augmenterait la sécrétion lutéotrope. Il pense par analogie qu'il existerait une neuro-hormone sécrétée par des cellules à potentiel endocrinien voisines des chromaffines, situées dans la région diencephalique. Ces cellules tiendraient, par leur sécrétion, sous leur coupe, la fonction corticotrope de l'hypophyse. Il existe de multiples preuves des relations neuro-hypophysaires en clinique. Citons l'effet thérapeutique inattendu des ventriculographies gazeuses dans certaines obésités endocriniennes, les syndromes cushingniens provoqués par des méningites optochiasmatiques (E. BERNARD, séance du 12 janvier 1951, de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris).

Il est par ailleurs vraisemblable que le diencephale ou PENFIELD et l'école moderne de neuro-physiologie localisent l'intégration de la plupart des fonctions végétatives, des rythmes généraux physiologiques et même de la conscience joue un rôle de plus en plus important au fur et à mesure que l'on s'élève dans l'échelle animale. Il suffit pour s'en convaincre de considérer la différence de sensibilité au « stress » entre par exemple la souris et l'homme. Celle-ci nous l'avons vu réagit intensivement à la moindre piquûre, alors que chez l'homme il y a habituellement absence de réponse cortico-surrénalienne à la véni-puncture. De plus, l'injection de 5 gammas d'adrénaline entraîne chez la souris une éosinopénie de 98 % ; un animal voisin, le rat, demande des doses 40 fois plus élevées pour ne donner qu'une chute de 79 %, tandis que l'homme ne répond pour des doses 60 fois plus grandes et même davantage, pas plus fortement, et il n'est observé chez celui-ci qu'une chute moyenne de 60 % des P.E.

Tout se passe comme si la perfection des connections de la base du cerveau était susceptible de permettre une certaine modération des réactions d'adaptation.

Ces constatations auxquelles on peut ajouter la tolérance extrême à certains actes de fakirisme suggèrent la possibilité d'un mécanisme modérateur des réactions hypophyso-surréaliennes, en rapport avec la perfection des connections de « la tige cérébrale » et localisable dans cette région.

D'autre part l'injection d'A.C.T.H. modifierait l'électroencéphalogramme (THORN). La cortisone est susceptible de modifier le psychisme des malades, les psychopathies dépressives réagissent aux Electro-chocs, alors que cette thérapeutique est aussi un stimulant de la fonction corticotrope. Des maladies parasitaires à tropisme diencéphalique comme la maladie du sommeil ont été trouvées négatives au T. TH. à l'adrénochrome (cf. résultats chap. II), et enfin l'observation par PINCUS de dysrégulations corticotropes dans les schyzophrénies, sont autant d'éléments permettant d'être sûrs d'une relation intime entre les troubles neuro-psychiques et la régulation hypophyso-surrénale. Les modalités de ces relations nous échappent encore, mais les progrès de l'étude des médiateurs chimiques et la corrélation d'études électro-encéphalographiques et endocriniennes permettront peut-être de donner quelques précisions dans ce domaine.

Il faut donc retenir comme fortement probable l'existence d'un centre sous-thalamique susceptible d'agir sur la régulation corticotrope hypophysaire. DE GROOT et HARRIS le localisent dans le corpuscule mamillaire et la région du tuber cinereum.

Il n'en reste pas moins qu'il faut admettre une certaine indépendance des réactions hypophyso-surréaliennes vis-à-vis des centres nerveux sus-jacents. L'anesthésie générale ne fait que retarder la réaction éosinopénisante au stress. Une section du tuber ne supprime pas la réaction d'alarme, même si l'on a pris la précaution de transplanter l'hypophyse dans un autre territoire de l'économie (SELYE). S'agit-il alors d'un mécanisme élémentaire comparable transposé dans le domaine humoral à celui qui est observé lors de la décérébration expérimentale, qui entraîne la conservation des reflexes simples ? Il faut peut être opposer au mécanisme régulateur nerveux, un mécanisme plus élémentaire humoral. C'est pourquoi certains auteurs ont mis plus particulièrement l'accent sur l'importance des facteurs métaboliques de la régulation de la fonction corticotrope.

3° *Mécanisme régulateur métabolique.* — Les frères SAYERS ont montré que les besoins métaboliques nouveaux créés par une agression, et même toute modification de l'activité des individus utilisent les hormones protido-glucidiques circulant et sollicitent leur sécrétion secondaire par la cortico-surrénale. Aussi est-il invoqué la possibilité d'un mécanisme régulateur hypophyso-surrénalien voisin de celui qui a été proposé pour

la régulation folliculinotrope. Il est remarquable que l'hypophyse soit moins nécessaire à la vie que la surrénale « il y aurait en l'absence d'ACTH une continue, mais suffisante sécrétion de corticoïdes » (SAYERS)

Si l'on ose transposer une terminologie nerveuse dans le domaine endocrinien il existerait une activité cortico-surrénale de base, un « tonus », normalement réglé, selon un automatisme propre, et auquel pourrait correspondre l'activité nocturne de cette glande par exemple.

De plus INGLE et coll. inhibent expérimentalement la sécrétion d'ACTH sous l'influence d'une agression, par l'injection de cortine. Pour l'homme, il faut environ 1 mgr. par kgr. de poids pour neutraliser la sécrétion d'ACTH provoqués par l'exposition pendant une heure à 3° centigrades.

SWEEMER cité par SAYERS, a montré qu'une thyroïdectomie associée à une surrénalectomie totale entraîne, simultanément à la baisse du métabolisme de base, une augmentation de la résistance des animaux au choc.

En clinique l'hypothyroïdie, les traitements par le Thiouracyl et les troubles hépatiques importants s'accompagnent d'une diminution de l'excrétion des 17 cétostéroïdes et de la réponse éosinopénisante au T. TH. n° 11 (ALEBRIGHT et coll. G. LAROCHE et coll. BAUMAN et coll.).

Dans l'hyperthyroïdie et généralement toutes les fois que le catabolisme général est exagéré, la corticostéroïdurie augmente parallèlement ainsi que la réponse éosinopénique au T. TH. n° 11. L'augmentation de la néoglucogénèse est qualitativement parallèle à l'effet hématologique (SAYERS). Dans la journée, la sécrétion cortico-surrénale suit fidèlement l'intensité de l'activité des individus et les besoins métaboliques. Cette adaptabilité manque aux addisoniens et serait perturbée dans certaines psychoses d'adaptation comme la démence précoce (PINCUS et coll.). Les anesthésiques qui réduisent l'organisme à une activité rudimentaire, ralentissent de ce fait l'activité métabolique et retardent la réponse surrénale.

L'adrénaline, l'adrénochrome, l'insuline, l'hyperglycémie provoquée sont autant de moyens artificiels de solliciter la réponse hypophyso-surrénalienne au niveau du mécanisme périphérique de régulation, en augmentant la consommation des oxy-corticoïdes.

La consommation de ces hormones se ferait en particulier au niveau du foie où la cortisone provoquerait en plus d'une néoglucogénèse, une meilleure défense de l'organe contre l'intoxication expérimentale (SAMUEL ATERMANN).

On peut enfin penser que l'action stressante même a « minima » entraîne une souffrance cellulaire plus ou moins localisée, libre dans l'organisme des substances qui seraient capables selon une loi biologique bien connue, d'entraîner un surcroît d'activité mitogénétique et sécrétoire (Méthode de FILATOV). Il n'est pas impossible que ces produits de souffrance cellulaire non spécifiques soient susceptibles dans le sang circulant d'étendre aux parenchymes nobles et notamment à l'hypophyse

leur action stimulante. Toutefois en l'absence de données biochimiques suffisantes à ce sujet, il faut se contenter de considérer cette possibilité comme une hypothèse de travail.

En guise de synthèse on peut concevoir la régulation de l'hypophyso-surrénal à l'aide de quelques éléments du syndrome d'alarme de SELYE.

a) L'agression traumatique moyenne provoque une première adrénalinosécrétion intense très vite épuisée dans ses effets sympathico-mimétiques. Puis s'installe un état que les auteurs lyonnais appellent « choc primaire » marqué par une tendance à l'hypotension avec trouble de la perméabilité capillaire et au point de vue sanguin hyper histaminémie, hyperglycémie, acidose par hyperlactacidémie (preuve d'une utilisation hâtive de glucose). La néoglucogénèse se montre donc immédiatement nécessaire et les oxystéroïdes circulants sont alors utilisés. Un ensemble de modifications se trouve réalisé, premier résultat de ce que SELYE a appelé le « catabolisme impulse », et entraîne la stimulation corticotrope.

b) L'apparition par vagues successives d'une récupération de la sensibilité des fibres lisses à l'action sympathicomimétique des substances vaso-pressives annonce la phase de contre-choc qui correspond biologiquement à la participation massive des corticoïdes surrénaux.

En résumé : Le mécanisme hypophysaire surrénalien comprend :

1° *Un messenger* qui est : soit le *taux de corticoïdes* circulants lui-même ; soit le *changement métabolique* général, qui entraîne une consommation énergétique considérable (adrénaline).

2° *Un récepteur* qui est : soit une *sensibilité directe de l'hypophyse* ; soit *l'intermédiaire d'un relai nerveux* diencephalique ; une sorte de filtre et de potentiomètre capable de réduire ou d'augmenter la réaction hypophyso-corticotrope.

b) *Mécanisme d'action des corticoïdes sur les P.E.* :

La vie leucocytaire apparaît à la lumière des recherches récentes sur l'action des corticoïdes plus brève que l'on ne l'imaginait auparavant. Cette notion implique une réponse réparatrice hémopoïétique rapide.

Comme il a été exposé dans la première partie il ressort de l'étude *in vitro*, de l'action de la cortine, des stéroïdes surrénaux et génitaux sur les lymphocytes que la lymphocytolyse est rapportable à une synergie des corticoïdes et de co-facteurs, alors que *in vitro* l'élément principal paraît être les hormones protido-glucidiques (oxystéroïdes).

Dernièrement la notion d'une lymphocytogénèse compensatrice du phénomène lytique s'est faite jour (SPRAGUE cité par GRUYAUX) certaines recherches tendent même à prouver que parallèlement à la lyse des lymphocytes, il se produit une augmentation du taux des globulines circulantes. Les lymphocytes peuvent être considérées comme des réserves protidiques utilisées au moment de l'agression alors que normalement s'établit un équilibre « lymphocytes-corticoïdes ».

Cette notion peut-elle s'étendre à la modification des granulocytes.

Un certain nombre d'éléments nous manquent à leur sujet, leur étude *in vitro* étant d'une difficulté presque insurmontable.

Les polynucléaires neutrophiles varient en sens inverse des P.E. Ils augmentent en valeur absolue et en pourcentage. Le mécanisme de cette neutrophilie est totalement inconnu. On peut toutefois en rapprocher la découverte récente par STEINBERG et MARTIN « d'un facteur d'expulsion médullaire » (expulsion factor du sérum) qui réglerait la libération dans le sang des formes adolescentes de la moelle osseuse et qui est dépendant de la destruction leucocytaire sanguine. Sa nature est protéique. Précipitant entre 62 et 68 % de saturation par le sulfate d'ammonium, il n'est ni du fibrinogène, ni une globuline, ni une nucléoprotéine. Sans rapporter ici tous ses caractères, notons que sa teneur dans le plasma est variable selon le moment de la journée où est fait le prélèvement sanguin. Les extraits leucocytaires en contiendrait.

Or le délai de 4 heures après lequel on observe une augmentation du taux des P.N. pendant le T. TH. concorde exactement avec la constatation par STEINBERG et MARTIN de la diminution des formes « matures » médullaires qui se poursuit jusqu'à la 8^{me} heure, tandis qu'en 11 heures apparaît UNE AUGMENTATION des formes jeunes et une maturation granulocytaire accélérée.

Ces observations seraient de la plus haute importance si elles étaient confirmées, car en dehors de l'intérêt de cette découverte pour éclairer le mystère qui entoure encore la pathogénie de certaines hémopathies, elle permet de penser que la polynucléose neutrophile constatée au cours de l'agression et des T. TH. est réactionnelle à une spoliation leucocytaire plus importante que normalement et à l'intervention de facteur d'expulsion.

En contraste, les poly, éosino, diminue de nombre sous l'influence d'une augmentation de la teneur du sang en corticoïdes. Le mécanisme de l'éosinopénie est au premier abord plus complexe et on peut s'étonner de ce que cette variété de granulocytes ne suivent pas la destinée des P.N.

L'hypothèse d'une conversion des P.E. en P.N. ne doit pas être retenue car si la transformation inverse a pu être observée dans quelques cas exceptionnels, il n'a jamais été signalé d'observations d'une transformation de P.E. en P.N.

La raréfaction intense des P.E. circulants ne correspond pas aussi à un stockage de ces cellules dans les tissus, que ce soient les organes cimetières comme la rate ou hémoformateur comme la moëlle.

Les stimulants hypophyso-surrénaux n'entraînent pas de déficience de la granulopoïèse éosinophile.

Aussi est-on autorisé à penser que les P.E. comme les lymphocytes sont lysés sous l'influence de la sécrétion cortico-surrénalienne. Cette destruction est toute proportionnelle en intensité à la quantité d'oxy-stéroïdes circulants. L'absence d'étude de leur comportement *in vitro*

oblige de faire une analyse indirecte du mécanisme de l'éosinopénie hormonale.

Si l'on compare dans le temps le moment de la sécrétion maximum du cortex surrénal et le moment de l'éosinopénie la plus intense, on constate un décalage à peu près constant de deux heures environ.

En effet, la déplétion maximum en acide ascorbique et en cholestérol de la glande, témoin de sa sécrétion, est atteint au bout d'une heure et se prolonge pendant 2 à 3 heures après un stress. Le retour à la normale se fait en 9 heures. (DOUGHERTY et Coll.). Dès la première heure, le taux des corticoïdes le plus élevé est atteint dans la circulation.

Or l'éosinophilie est minimum dans le sang après un stress chez la souris en 4 heures. Des doses moyennes d'A.C.T.H. qui agissent en se passant de l'intermédiaire hypophysaire, injecté par voie intra-veineuse à des hommes donnent l'éosinophilie la plus basse entre la 3^{me} et la 6^{me} heure. Elle ne revient à la normale que vers la 12^{me} heure. (SAYERS). Des doses d'A.C.T.H. plus élevées, 100 mgr intra-veineux par exemple ou même 420 mgr intra-musculaire répartis sur une journée demandent toujours pour atteindre une éosinopénie totale un temps de latence d'environ 4 heures, très voisin en somme de celui des doses moyennes.

Il y a donc toujours un décalage d'au moins deux heures entre la sécrétion maximum et l'action éosinopénique. Ce décalage se retrouve, encore plus important entre la récupération fonctionnelle surrénale et la réparation éosinophilique ; il est alors d'environ trois à quatre heures. Il s'agit là d'un « temps de latence inévitable » qui ne dépend pas de la quantité de corticoïdes sécrétée. (N.-B. Il a même été observé dans les premières heures de la stimulation une légère augmentation des P.E. d'après les résultats de SAYERS).

Ce temps de latence n'a été trouvé raccourci que dans le cas d'hyperthyroïdie au cours de T. TH. à l'adrénaline, et encore inconstamment (G. LAROCHE et Coll). L'éosinopénie était alors à son apogée au bout de 2 heures. Ce fait illustre pour le moins l'influence de l'hyper-métabolisme sur la sensibilité des P. E.

L'existence de ce temps de latence laisse à penser que les oxystéroïdes n'agissent pas directement sur les P.E. ou du moins qu'ils ont besoin pour être actifs de facteurs extra-surrénaux. Que ceux-ci soient ce que l'on a appelé des co-facteurs d'origine métabolique, et le mécanisme de l'éosinopénie hormonale serait comparable à celui qui fut invoqué pour la lymphocytopénie. Dans l'état actuel de nos connaissances, c'est là une présomption que l'on ne peut admettre qu'avec prudence, malgré tout ce que peut avoir de satisfaisant pour l'esprit le fait que lymphocytes et P.E. seraient lysés selon un mécanisme identique.

Lymphocytes et P.E. ont en commun leur haute teneur en nucléoprotéine qui peuvent bien être un point d'appel pour les hormones protido-glucidiques. Ces deux genres de cellules contiennent toutes les deux en particulier des acides riboses nucléiques (TURCHINI). Les P. E.

peuvent donc être considérés comme des réserves protidiques profermentaires, utilisées selon les besoins par l'organisme. En regard, on peut penser avec HECHTER et JOHNSON que *in vivo* l'hormone corticale a une action déterminée non pas seulement « par sa configuration spécifique en tant que molécule stéroïde, mais par des facteurs (perméabilité cellulaire, métabolite, pH, rh.) qui déterminent (par diffusion) l'entrée des stéroïdes dans l'organe cible intéressé ».

Au niveau du poly, éosino lui-même, il semble bien que la perméabilité de la membrane cytoplasmique soit l'étape essentielle dans le mécanisme de la lyse cellulaire. Pour la suite de cette destruction des P.E., l'hypothèse peut être émise d'une fixation du stéroïde cytotoxique sur la gaine lipidique des granulations éosinophiles, accélération de leurs mouvements, multiplication des surfaces de contacts, perturbation des « échanges noyau-cytoplasme, puis comme chaque fois qu'il y a souffrance de la cellule augmentation de volume et finalement éclatement de la membrane cytoplasmique et libération des granulations qui vont continuer dans l'économie leur destinée métabolique.

c) Equilibre éosinopoïèse éosinolyse :

Au mécanisme d'éosinopénie hormonale, il est intéressant d'opposer celui de l'hyper-éosinophilie. Car le premier est susceptible d'éclairer le second d'un jour nouveau.

Classiquement l'hyperéosinophilie est considérée comme une réponse médullaire et quelquefois tissulaire à des modifications périphériques que l'on peut résumer en un besoin accru et non satisfait des cellules de consommer de l'oxygène. Les causes sont généralement toxiques, endogènes ou exogènes.

Parmi les facteurs hyperéosinophiliques on peut relever :

1) **Les facteurs toxiques et irritatifs** : ce sont les substances toxiques endogènes : en provenance de tissus « à équilibre fonctionnel perturbé » : tumeur maligne, dermatose et presque tous les modes de réactions, anatomopathologiques : exudatifs, allergiques ou artificiellement provoqués par des brûlures, coups de chaleur (facteurs irritatifs).

Ce sont aussi les substances toxiques accidentellement introduites dans l'organisme : d'origine parasitaire comme le transit sanguin d'une infestation larvaire d'ankylostome (LAVIER) ; la présence de vers sanguicoles type bilharzies et toutes les parasitoses sanguines en général ; d'origine anaphylactoïde type asthme de sensibilisation.

Ces facteurs toxiques ont la propriété commune de provoquer une mobilisation des P.E. véritable « **éosinophilotaxie** » quasi spécifique. A ce phénomène correspond une augmentation de l'éosinopoïèse, que l'on peut appeler du terme général de « **éosinophylaxie** » par analogie avec les phénomènes immunologiques.

2° En face de ce mécanisme d'hyperéosinophilie, il en existe un, moins spécifique. Dans certaines anémies chroniques et le plus souvent dans les anémies carencielles, il est constaté une hyperéosinophilie plus ou moins marquée qui s'accroît considérablement lors de traitement

par la vitamine B 12 ou les extraits hépatiques. Il semble que les spoliations sanguines exagérées et la stimulation de la poïèse médullaire consécutive entraîne une réponse prédominant sur la souche éosinophile. Parce que cette hyperéosinophilie est indépendante apparemment de facteurs toxiques, mais se trouve en rapport avec la stimulation médullaire, elle peut être considérée comme une hyperéosinophilie de reviviscence médullaire, véritable **éosinophilogénie**.

3° Enfin, il existe d'autres facteurs hyperéosinophiliques plus spécialement hormonaux. Certaines maladies endocriniennes s'accompagnent généralement d'une augmentation des P.E. en particulier les insuffisances hypophysaires corticotropes. Telles sont la maladie de SIMMONDS, l'**acromégalie**, le mongolisme. Les insuffisances surrénales, chroniques n'en ont pas en dehors des poussées évolutives. Par contre l'insuffisance surrénale aigüe est annoncée, et accompagnée d'une augmentation des P.E. (THORN). La stimulation hypophysaire par une agression chez les animaux surrénalectomisés est suivie d'une augmentation de l'éosinophilie. Après une agression sévère, une injection de dose élevée d'A.C. T.H. le nombre des P.E. dépasse largement **dans les jours qui suivent** le taux initial.

Les médications agressives comme les sels d'or ; les rayons X, l'iode radioactif à doses subtoxiques entraînent une stimulation hypophyso-surrénale. Si elles sont données pendant longtemps elles entraînent une hyperéosinophilie.

Tous ces faits laissent à penser que l'éosinolyse par les corticoïdes s'accompagne d'une stimulation de la poïèse médullaire sous l'influence d'une spoliation des P.E. et des lymphocytes, et, dans quelques cas rares, une insuffisance des mécanismes éosinolytiques. Il n'est pas douteux que ces diverses modalités d'hyperéosinophilie ne sont pas indépendantes les une des autres, et qu'elles vont même de pair le plus souvent.

Il existe donc normalement « un équilibre éosinopoïèse-éosinolyse » qui est sous la dépendance double de la sécrétion hormonale d'oxystéroïdes et de la destruction leucocytaire et hématique ; les produits de spoliation des leucocytes sont les propres stimulants de la poïèse, par l'intermédiaire du facteur d'expulsion de STEINBERG et MARTIN.

Pathologiquement, à une agression devenue chronique comme c'est le cas des réactions anaphylactoïdes de l'asthme il se produit une éosinophylotaxie suivie d'une éosinophylaxie qui semble correspondre à une moindre réponse hypophyso-surrénalienne comme si le mécanisme normal de régulation hypophysaire corticotrope était perturbé par les modifications humorales consécutives dont témoignent entre autre l'hyperfibrinémie, l'augmentation de la vitesse de sédimentation. La cause et la conséquence sanguine demeurent alors que le mécanisme correcteur éosinopéniant est inhibé ou plus vraisemblablement de sensibilité insuffisante pour réagir ; il y a dysrégulation hypophyso-surrénalienne d'origine périphérique.

L'hyperéosinophilie des anémies est de mécanisme certes moins spécifique mais non moins capable de perturber la régulation corticotrope et d'entraîner une déficience relative de la réponse au T. TH. n° 2. Nous avons rapporté précédemment un cas dans lequel la réparation de l'anémie s'est traduite par une poussée éosinophilique, tandis que la réactivité hypophyso-surrénale devenait de négative, positive après rétablissement d'un taux normal d'hématies. Il semble que dans les spoliations sanguines intenses d'origine parasitaire ou autre, et dans les troubles métaboliques par lésion hépatique profonde, il peut se produire une dysrégulation corticotrope par prédominance des mécanismes de réparation sur les phénomènes lytiques, ou encore déficience relative de celui-ci.

Pendant la période de préconvalescence des maladies, les tendances anaboliques s'accompagnent de la même dysrégulation toute transitoire.

Chez les tuberculeux une hyporéosinophilie est tantôt un signe de bonne défense contre l'infection tantôt signe d'énergie et de dislocation des fonctions vitales, de fâcheux pronostic. La première peut se comprendre comme une éosinophylaxie antitoxique signe de défense active, la seconde est le reflet sans doute d'une faillite du mécanisme éosinopéniant surrénal, et des troubles métaboliques qui font cortège à l'évolutivité de l'infection.

En définitive, les mécanismes hyperéosinophiliques ne sont pas sans rapport avec le mécanisme de la régulation hypophyso-surrénale. La notion d'équilibre polyéosino-oxystéroïde circulant doit être complétée par la notion d'équilibre « éosinolyse éosinopoïèse », capitale pour la compréhension de la régulation du taux des P.E. du sang. Enfin, à côté des causes hypophysaires de dysrégulation corticotrope il en est qui se localisent à la périphérie et sont en rapport avec les troubles de l'équilibre humoral et métabolique.

Essai de synthèse. — A l'état normal le nombre des P.E. du sang diminue le matin, puis ascensionne progressivement pour atteindre un maximum vespéral. Les activités normales de l'homme : le travail musculaire, une douche, le travail intellectuel aussi font diminuer l'éosinophilie. (W.T. VAUGHAN, DEROBERT).

Une injection de sérum physiologique la véni-puncture simple chez les sujets émotifs, les émotions fortes, l'anxiété entraînent une diminution transitoire de l'éosinophilie sanguine. Toutes ces éventualités qui font partie du quotidien de chacun, traduisent l'équilibre instable corticoïde-poly éosino. L'hypophyso-surrénale système essentiel de l'adaptation individuelle suit fidèlement d'une façon plus ou moins intense selon les personnes les sollicitations psychiques métaboliques, ou purement ambiantes comme une variation de température.

C'est l'activité cellulaire qui règle la sécrétion hypophyso-surrénale tandis que les mécanismes nerveux sont tantôt des amplificateurs, tantôt des modérateurs, des réactions d'adaptation. Seule l'intervention de ce

facteur explique l'extraordinaire adaptabilité de l'homme en regard de la quantité d'agents stressants qui entourent sa vie même confortable.

Le sommeil par sa tendance générale anabolique met le système d'adaptation dans un état de fonctionnement rudimentaire qui représente l'activité de base de la cortico-surrénale. Les insomniacs surmenés psychiques et hyper-métabolique du type hyperthyroïdien présentent quelquefois au lever le matin un taux très bas de P.E. (malade n° 20, 2^{me} partie).

A la naissance la première manifestation corticotrope est reflétée par l'éosinopénie qui suit la mise au monde et qui correspond sans nul doute au trauma-obstétrical et la mise en activité autonome de toutes les fonctions végétatives.

Dans l'enfance la tendance anabolique de l'individu, la prédominance des fonctions somatotropes sur les corticotropes se traduisent par un besoin de sommeil de moins en moins important au fur et à mesure que l'âge avance, tandis que l'éosinophilie relativement élevée au début tend vers une stabilisation à un niveau normal. Cela ne signifie pas pour autant que l'enfant ne répond pas à l'agression, au contraire leurs réactions sont le plus souvent très violentes et même facilement mortelles (cf, toxicose infantile, syndrome mâlin). Il semble que chez l'enfant jeune l'intensité soit en raison directe de l'imperfection, l'immaturité nerveuse. La correction par le filtre d'encéphalique semble manquer et être la cause de leur extrême labilité. C'est pourquoi la pathologie de l'enfant est une pathologie souvent bien différente de celle de l'adulte.

Le vieillard comme l'enfant répond aux agressions d'une façon très vite désastreuse. Mais le danger chez eux se trouve dans la paresse des réactions et l'épuisement facile du système de défense. Aussi leur T. TH. à l'A.C.T.H. et autres montrent-ils des chutes éosinophiliques moins marquées, que normalement pour peu qu'il soit atteint d'une affection sérieuse.

Si l'on a toute chance de sauver un enfant en toxicose par une perfusion parce qu'elle permet d'attendre l'apaisement naturel de la réaction exagérée chez le vieillard à degré égal de gravité clinique un tel espoir est beaucoup plus illusoire.

L'avantage de la numération des éosinophiles et des tests de THORN est d'apporter un moyen relativement simple et de saisir sur le vif les possibilités d'adaptation d'un individu qui jointes à la notion clinique peuvent appuyer un diagnostic, porter une indication thérapeutique et quelquefois étayer un pronostic, il n'en faut pas plus pour qu'une épreuve obtienne droit de cité en clinique.

CONCLUSIONS

Toute sécrétion d'oxycorticostéroïdes par le cortex entraîne des modifications hématologiques, en particulier une éosinolyse importante parfaitement titrable par une technique de numération directe des polynucléaires éosinophiles.

Ce phénomène a des bases physiologiques et physiopathologiques solides.

Il a une portée théorique et pratique considérable.

LA PORTEE THEORIQUE est de permettre une conception nouvelle de l'équilibre éosinophoïèse-éosinolyse, en un mot de la régulation éosinophilique.

Celle-ci comprend :

1° Un mécanisme **éosinolytique** permettant d'utiliser les réserves nucléoprotéïque que représentent ces cellules.

Sous la dépendance de la régulation hypophyso-surrénale, il est commandé par :

a) Un message qui est soit le taux des corticoïdes circulant, soit un changement métabolique mal défini.

b) Un récepteur qui est la sensibilité de l'hypophyse au messenger, avec stimulation corticotrope et sécrétion secondaire de corticoïdes.

c) Peut-être existe-t-il un relai diencephalique, véritable potentiomètre de la réactivité corticotrope.

2° A l'opposé existent des mécanismes **hyperéosinophiliques** d'origine hémopoïétique qui ne sont pas tout à fait indépendants du précédent :

— Les uns sont réactionnels à certains agents toxiques, et confinent aux phénomènes immunologiques, c'est l'éosinophilaxie.

— Les autres sont réactionnels à une spoliation sanguine, résultant de la stimulation poïétique consécutive et d'une prédominance anabolique, c'est l'éosinophilogénie.

LA PORTEE PRATIQUE du phénomène est d'avoir permis à THORN de proposer des épreuves fonctionnelles de la surrénale et de l'hypophyso-surrénale qui comportent :

1° **Des stimulants** : ce sont au premier chef l'hormone corticotrope

d'extraction, puis les agressions qui font intervenir le relai diencéphalo-hypophysaire. L'adréanalino-sécrétion, réaction nerveuse réflexe à des stimuli nociceptifs reproduit l'éosinopénie par son action métabolique et par son dérivé oxydé l'adrénochrome. Ce dernier est éosinopéniant par l'intermédiaire de l'hypophyso-surrénale.

En pratique sont retenus pour les tests de THORN :

— L'A.C.T.H. aux doses de 12 à 25 mgr intramusculaire qui mesure la réactivité cortico-surrénale. (Test de THORN n° 1).

— Le semi-carbazone d'adrénochrome aux doses de 1/2 ou 1 mgr. dans 10 cm³ de sérum physiologique qui mesure la réactivité hypophyxo-surrénale. (Test de THORN n° 2 modifié).

2° **Le critère** choisi a été la comparaison des numérations des éosinophiles circulant par la méthode de DUNGER avant et 4 heures après stimulation. Il est le meilleur de tous, parce que le plus fidèle, le plus sensible et le plus juste.

Les erreurs sont en effet prévisibles et se reproduisent pour un délai donné. Dans des conditions techniques identiques, le rapport des deux numérations exprimé en pour cent est l'image fidèle de la variation réelle.

Pour être positive ou normale la chute éosinophilique doit classiquement dépasser ou être très voisine de 50 % sinon le test est négatif ou anormal. Pour les doses de stimulant employé il faut tenir compte d'une zone d'interprétation subnormale techniquement valable située entre des chutes de 15 à 30 %.

3° **Les résultats** obtenus nous ont montré que au delà de 800 à 1.000 au mm³, l'hyperéosinophilie est capable de perturber les épreuves si la chute n'excède pas 50 %.

Statistiquement le test de THORN à l'adrénochrome est fondé ; car la répartition des résultats de 124 épreuves n'est pas soumise à une loi du hasard, et la comparaison avec le test à l'A.C.T.H., n'a jamais été A.C.T.H. positif et Adrénochrome négatif.

L'analyse de 90 cas soumis au test de l'adrénochrome a montré :

1° **Dans l'Amibiase** : parasitose et maladie, 88 % des réponses normales ou subnormales ; 12 % ont été anormales pour des raisons étrangères à l'Amibiase.

2° Dans des affections rhumatismales les tests n° 1 et n° 2 ont été normaux sauf dans un cas particulier.

3° Dans diverses affections, l'épreuve à l'adrénochrome quelquefois

couplées à celle de l'A.C.T.H., a permis d'objectiver certaines hyporéactivités de la fonction corticotrope hypophysaire, véritable dysrégulation localisable :

a) Pour les uns dans la région diencéphalo-hypophysaire du fait de la coïncidence frappante avec des troubles neuro-psychiques. Un cas de trypanosomiase encéphalo-méningée a paru à ce point de vue démonstratif.

b) Pour les autres, localisables dans un trouble métabolique périphérique capable de perturber l'excitabilité hypophysaire.

Ces dernières sortes de dysrégulation paraissent être :

— Soit définitive, dans les cirrhoses et certaines atteintes profondes de l'état général avec thymol test de Mac Lagan perturbé.

— Soit réversible dans certaines carences en facteurs vitaminiques, notamment antianémiques et dans certaines parasitoses sanguines : trypanosomiase lymphatico-sanguine, paludisme grave dyscrasique, scrub-typhus.

4° La réactivité de l'hypophyse a aussi été trouvée diminuée après des médications :

— **Par les cestrogènes** de synthèse coïncidant alors avec une mauvaise tolérance au produit.

— **Par la conessine** que l'on sait provoquer des troubles des rythmes généraux, neuro-végétatifs et psychiques, alors que la surrénale répondait à l'A.C.T.H. L'association avec un sédatif électif du diencéphale ou avec l'hormone mâle n'a pas modifié cette dysrégulation.

En définitive on retiendra l'intérêt du test de THORN à l'adronochrome qui couple au test à l'A.C.T.H. permet une investigation hypophysaire de technique simple et sans danger. Elle a droit de cité en clinique médicale spécialisée ou non, et même en clinique chirurgicale.



BIBLIOGRAPHIE

- AUGUST, GUBNER. — « Effect of an adrenolytic compound, deshydroergocornin on epinephrine induced stimulation of adrenal cortex ». Bull. N.Y. Méd. 447 du 25 juillet 1949.
- ASZODI. — La formule sanguine et la Vit. C. C. Orvosi Hétilap. 916, T. 81, n° 36-1937.
- ALTSHILE, TILLOSTOON. — J. Clin. Endo. 9 - 548 à 554, juillet 1949.
- ABELSON, MOYES. — « Ephedrine in a screening test for cortisone Substitute ». — Lancet 2 - 2 à 50 - 1950.
- AKERT, PIROZYNSKI, SANDRI. — Acta Haematolo. 4, 1 à 12 - 1950.
- ASCHKENASY, BUSSARD, CORVAZIER et GRABAN. — Revue d'hémato. T. 5 n° 2, p. 107 - 1950.
- ADLESBERG, SCHAEFFER et DRACHMAN. — Hypercholestérolémie au cours du traitement par la cortisone et A.C.T.H. — J.A.M. Ass. 144 - 11 - 909 - 1950.
- ATERMAN. — « Effect of cortisone on early fibrosis of the liver in rat ». — Lancet du 11 novembre 1950, p. 517.
- AZERAD et Mme LECOMTE. — Hormones et Vitamines. — Ency. M.C. glandes endocrines 1001, p. 1.
- J. BERNARD. — « Test de Thorn ». — G. Méd. de Fr. 22 - 1155 - 1950.
- BIEKEL. — Interview... in Instant. Médi. 5 - 105 - 1950.
- BRICAIRE. — P.M. 15 - 200 - 5 mars 1949.
- BERNIER. — Physiologie de la surrénale. — S.H.P. 76 - 3142 du 14-9-1949.
- BASTARD. — « Une épreuve nouvelle, d'exploration fonctionnelle cortico-surrénale - le test à l'adrénochrome ». — Thèse de Paris 1950 (dactylographiée).
- BONZE, FRIEDMAN. — Interrelation between the adrenal cortical and lymphoid. — J. Cl. End. 10 - 7 819 - 1950.
- BARUK, RACINE, DAVID, VALLANCIEN. — « Etude expérimentale de la circulation cérébrale », Angéio. et Annales de Soc. Fran. d'Ang. et d'Histopath. supplém. n° 2 — 1951 de G. M. de F. 58 - 6 - p. 9.
- BALZE, REIFFENSTEIN, ALBRIGHT. — Formule leucocytaire dans certaines affections. — J. Cl. End. 6 - 631 - 1946.
- F. BESANÇON. — « Le choc expérimental », analyse des travaux de l'Ecole Lyonnaise sous la direction du professeur HERMANN. — S.H.P. - 7 247 - 1951.
- RETELLI, FALTA, SCHWEEGER. — Z. Klin. Med. 71 - 23 - 1910.
- CHASE, WHITE and DOUGHERTY. — J. Immunolo. 52 - 101 - 1946.
- COLFER, DEGROOT, HARRIS. — Pituitary gland and blood lymphocyte. — The Jour. of Physiol. London, 102 - 3 - 4 p. 29-1949.
- CICCONARI et LARUSSU. — Effet de l'acétate de désoxycorticostérone sur le sang périphérique. — Bull. de la Soc. Int. de Biologie Expérimentale 22 - 39 - 1946.
- COSTE, DELABARRE, LAURENT, LACRONIQUE. — Cortisone première observation G.M. de France. — Tome 58 n° 1 jour. 1951.
- COSTE, DELABARRE, BOURREL, BASSET. — Etude du T. de Thorn ' la corticostimuline et adrénaline. — S.H.P. du 30 août 1950, N° 60.
- COSTE, DELABARRE, BOURREL, BASSET. — « Troubles fonctionnels surrénaux dans la polyarthrite chronique ». — B. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris du 9-12-49, p. 1335.
- CORNU. — Le cholestérol du sérum précurseur de l'hormone cortico-surrénale. — J. Lab. and Cl. Méd. 4 - 504 - 1950.
- DOUGHERTY and WHITE. — Influence of adrenal cortical secretion on blood elements. — Science 98 - 367 - 1943.
- DOUGHERTY and WHITE. — Influence of hormone on lymphoid tissue structure and function. — End. 35 - 1 - 1944.
- DOUGHERTY and WHITE. — « Pituitary adrenal cortical control of lymphocyte structure and function as revealed by experimental radiation ». — End. 39-370-1946.
- DEROBERT. — L'éosinophilie générale et locale. — 1 vol. Doin édit. Paris 1942.
- DUNGER. — Munich Med. Woch 57 - P. 1942 - 1910.
- DISCOMBE, GEORY. — « Criteria of eosinophilia ». — Lancet 1 - 195 - 1946.
- DAVIS, HULIT. — « Changes in circulating eosinophils in women during menstrual cycle and reproduction ». — Endo. 9 - 719 - Août 1949.

- DIAZ, RUBIA, GARACHON, AGNADO PEREZ. — L'action lymphocytopénique du glucose sur le rat normal et surrénalectomisé. — *Revue Clin. Espagnole* Madrid. 34 - 3 - 165 - 1949.
- DEGROOT, HARRIS. — The journal of physiology Cambridge 111 - 1 2 - 1950.
- DURY. — *Endo.* 43 - 336 - 1948.
- DURY. — Leucocytis Picture of the rat. Relation of adrenal and spleen. — *Th. Ann. Jour. of. Phy.* 160 - 1 - 178 - 1950.
- DELDOTTO. — La mobilisation leucocytaire par l'adrénaline et le lait comme preuve de fonctionnement par eux de l'hématopoïèse médullaire osseuse. — *Haemato* 28 - 331 - 1946.
- DRZEWICKA, BASTENIE, TOGNON, CORVILAIN. — L'hypoglycémie provoquée et variation de l'éosinophilie chez des sujets atteints de troubles hypophysaires. — *Soc. d'end. Séance Franco-Belge* du 26-11-50.
- DEGENNE, BRICAIRE, M. DE FOSSEY, DELTOUR. — Comparaison entre les T.T.H. à l'A.C.T.H. et ceux à l'adrénaline dans l'exploration de la fonction surrénale. — *B. Soc. Méd. des Hôp. Paris* 17 - 18 - p. 887 - 1950.
- G. DREYFUS, SHILLER, PERCHERON. — Test de Thorn modifié à la desoxycorticostérone et injection d'acide ascorbique intra-veineux. — *B. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 17 - 18 - 885 - 1950.
- M. DEFOSSEY, DELTOUR. — Comparaison expérimentale et clinique entre le test de Thorn à l'adrénaline et à l'A.C.T.H. — *Ann. End.* Paris 11 - 341, 360 - 1950.
- ERDSTEIN, AGUERO, PATALANO. — Action de l'insuline et de l'adrénaline sur les éosinophiles du sang. — *Ann. Cad. Pub. Clin. Tuber.* Buenos-Aires - 113 - 24 - 1950.
- EISEN, MAYER, MOORE, TARR et SOERK. — *Proc. Soc. Biol. and Med.* 65 - 301 - 1947.
- FLMADJIAN, PINCUS. — *J. Clin. End.* 6 - 287 - 1946.
- ELMADJIAN et Coll. — « The adrenal cortex and the lymphocytepenia due to glucose administration ». — *Endo.* 39 - 293 - 1946.
- FORSHAM, THORN, PRUNTY, HILLS. — « Clinical studies with pituitary A.C.T.H. ». — *J. Clin. End.* 8 - 15 - 66 - 1948.
- FORSHAM, THORN. — « Observation on the pituitary adrenal response following epinephrine infusion in man, abstrated ». — *J. Clin. End.* 8 - 589 - 1948.
- FORSHAM, HILLS, FINCH. — 39me Congrès Annuel d'Atlantic City 1947.
- FREEMAN, ELMADJIAN. — « The relation ship between blood sugar and lymphocyte levels in normal individual ». — *J. Clin. End.* 6 - 668 - 1946.
- « ...in normal and psychotic subjects ». — *Med. Psychosom.* 9 - 226 - 1947.
- « ...in schizophrenia ». — *Am. Jour. of Psychiat.* 106 - 9 - p. 660 - 1950.
- FELDMANN, YALE. — « The in vitro reaction of cells to adrenal cortical steroids with special reference to lymphocytes ». — *Endo.* 46 - 6 - 552 - 1950.
- GELHORN, FRANK. — « Lymphopénia and the secretion of adrenaline ». — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. Utica*, 71, 1 - 112 - 1949.
- GUEST, KAMMEUR. — *J. Am. Med. Ass.* 143 - 338 - 1950.
- GREEP, DEANE. — *End.* 40 - 410 - 1947.
- GOPPART. — *C. R. Soc. Bio. Belges. Séance* du 17 juillet 1948.
- GERROT, PARROT. — *C. R. Soc. Biol.* du 25 mars 1950.
- GABRILOVE. — « The level of the circulating eosinophils followings trauma ». — *J. Clin. End.* 10 - 6 - 637 - 1950.
- GABE, PARROT, COTTEREAU. — Sur la modification histologique de la cortico-surrénale du cobaye au cours de l'avitaminose P. — *C. R. Soc. des Sciences et de Biol.* 140 - 982 - 1948.
- GRIVAUX. — *S.H.P.* 18 - 777 - 1951.
- GORDON. — Une réponse immédiate de la surrénale privée de sa médullaire au stress. *Endo.* 47 - 1 à 3 - 1950.
- GABRILOVE, VOLTERRA, JACOBS, SOFFER. — « The effects of parenteral injection of épinephrine on leukocyte count in normal subjects and in patients addison's disease ». — *Blood Baltimore* du 4 mai 1949 p. 646.
- CODLOWSKI. — *British Med. Jour.* I - 48 - 1948.
- GUINET, GAILLET, PONT. — Résultat de l'épreuve de THORN à l'adrénaline dans la maladie d'Addison. — *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, séance* du 18 décembre 1950.
- GROSS. — *Algérie Méd.* 3 - 124 - 1950.
- GROSS et PLANE. — Action de l'adénochrome sur l'équilibre leucocytaire sanguin. — Communication faite à la Soc. de Biol. d'Alger le 18 janvier 1951.

- HENNEMAN, P.H. WEXLER H. — Comparaison of éosine acétate and phloxine propylen glycol diluent in éosinophil counts. — J. Lab. and Clin. Méd. 34 - 1017 - 1949.
- HERNANDEZ, MORALES, M.D. CARMEN, B. CASALS and MARIA GARCIA SANZ. — « THORN test in patients with éosinophilia related to parasitic infection ». — J. Am. Med. Ass. 5 - 144 du 20 septembre 1950.
- HECHTER, JOHNSON. — In vitro effect of adrénal cortical response to lymphocytolyse. — End. 45 - 4 - p. 351 - 1949.
- HERBERT, DE VRIES. — Endo. 44 - 3 à 259 - 1949.
- HUNGERFORD. — Proc. of Soc. Exp. Bio. and Med. 70 - 2 - 1949.
- HAUERMARK, NORDENSON. — Acta Haemato. Bâle 4 - 4 p. 193 - 1950.
- HAIN, WILSON. — Response to pituitary ACTH. (Pediatrics 4 - 579 - 1949). In In Méd. of the Year 1950 ; Lippincott company éditeur.
- HARVIER, COSTE, TURIAT. — Etude de l'éosinophilie sanguine, de la fibrinémie et de la vitesse de sédimentation chez les asthmatiques en état de mal traité par ACTH. — B.S. Méd. Hop. de Paris, Séance 3 novembre 27 - 28 - 1947.
- HORTLING, PEKKARINEN. — Lymphocytopenie et éosinopenie après injection prolongée d'adrénaline intra-veineuse. — Acta Endo. Coopenhague 2 - 14 - 356 1949.
- HECTHER. — Endo. 42 - 285 - 1948.
- HEILMAN, D.H. — Proc. Staff meet. Mayoclin. 20 - 310 - 1945.
- HERLANT et MAIN. — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 73 - 399 - 401 - 1950.
- HOAGLAND, ELMADJIAN PINCUS. — J. Cl. End. 6 - 301 - 1946.
- HILLS, FORSHAM, FINCH. — Changes in circulating leukocytes induced by administration of ACTH in man. — Blood, 3 - 755 - 1948.
- HELMMEYER, FREY, WEISSEMBECKER, BUCHEGGER, KILCHLING, BEGEMANN. — Deutsch. Médiz. Woehenschrift Stuttgart, 75, 35 - 1124, 1950.
- HERBERT, VRIES, ROSE. — Observation the effect of ACTH on a cause of Loefflers syndrome and a case of tropical eosinophilia (The J. of Allergie St-Paul) 20 - 79 - 1944 (in biological abstract).
- HEARD. — « Stéroïd hormone métabolism in vivo and in vitro ». In the recent progress in hormon research Vol. IV. Proc. the Laur. hormone conference. N. Y. 1950.
- INGLE, SHEPHELD, HAINES. — The effect of adrénochrome upon experimental glycosuria in the rats. — J. of the Pharma. Asso. 37 - 375 - 1948.
- JAILER, MARTS, MARKS. — Variation in white blood cells following oral administration of glucose to diabetics and non diabetics. — The J. of Cl. end. 8-1074-1948
- JORDAN, Paul H. LAST, PITESTY, BOND. — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 73 - 243 - 1950.
- JANUS, M. B. — Bri Med. Jour. 46 - 92 - 1244 - 1950.
- KUTCHELL, MITCHELL. — Australian J. Exp. Biol. Med. Soc. 14 - 58 - 1936.
- KEEPLER, SPRAGUE, MASON, POWER. — Adrenal cortical tumors and cushing's. Syndrome. Récent progress. in hormone research. Proc. of the Laur. Hormone conference Vol. II, p. 344, 1948. — Academic Presse Inc Publishes.
- KLUGE, MAINE. — Hyperplasie de la surrenale et déficience en Vit B 1. — Zentralblatt für Allemain path. und. Path. Anato. 85 - 2 - 120 - 1949.
- KRANTZ, CARR. — The pharmacologie principle of Medical Practice Baltimore. — The Williams and Wilkin Compagny 1949.
- KERSLEY, MANDEL, JEFFREY, DESMARAIS, BENE. — Brit. Med. Journ. London 4684 - 855 - 1950.
- LONG, FRY. — Proc. Science exper. Biol. Med. 59 - 67 - 1947.
- G. LAROCHE, TREMOLLIERE. — Contribution à l'étude de la variation du nombre des éosinophiles circulant sous l'influence d'une agression S.H.P. n° 32 - 1950.
- G. LAROCHE et TREMOLLIERE. — S.H.P. 32 - 1481 - 1950.
- LELOGEAIS. — Les effets biologiques de Venin de Crapaud. — G.M. de F. n° 21 - 1107 - 1950.
- LONG C.N.H. — Fed. Proc. 6 - 641 - 1947.
— Bull. New-York Acad. 23 - 260 - 1947.
— Recent progress in hormone research Vol. 1 - 99 - 1947 (Proc. Leur. Hormone Conf.).
- LEREBOULLET, BENDA. — Le test de l'éosinopenie au cours de l'encéphalographie gazeuse. — B. et M. de Soc. Méd. Hop. Paris 26 mai 1950.

- LECOMTE. — Arch. Inter.Pharm. Ther. Fasc. 3 - 440 - 1949.
- LECLERCQ. — Substances Vitaminique P. — G. Med. Fr. 24 - 1267 - 1951.
- LECOCQ, CHAUCHARD. — C. R. Soc. Biol. 13 - 1948.
- LARSH, NICHOLS. — Effect of adrenalectomie on éosinophil response of rats infected trichinella spiralis. — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. Utiça 74 - 4 - 652 - 1949.
- LARAGH and al. — Changes in circulating eosinophilia in man following épinéphrine, insuline and surgical opération. — Proc. Soc. Biol. Med. 69 - 499 - 1948.
- LAMS. — L'éosinophilie considérée comme moyen de pronostic. — C.R. Soc. Biol. 62 - 489 - 1907.
- LEWIS, LAWSON, WALKINS. — J. Cli. Inves. 28 - 394 - 1949.
- LUFT, SJOGREN, CASSMER, ISSEN. — Action de l'adrénaline et de la norc-adrénaline sur les écsinophiles et les lymphocytes circulants. — Acta Endo. Copenhague 4 - 153 - 1950.
- J. MARCHE. — « Etude sur la vitamine C, conception actuelle de son rôle biologique ». — G.M. F. 24 - 1255 - 1950.
- MARKS et Coll. — J. Clin. End. 8 - 621 - 1948.
- MAGNANI, MARCONI. — L'hypertrophie de la cortico-surrénale non influencée par la destruction de la médullaire. — Arch. di Vecchi, Florence 12 - 3 - 967 - 1949.
- MALMEJAC et GROSS. — Le rôle de l'hypophyse dans la production de la lymphopénie observée dans l'anoxie aiguë. — C. R. Soc. Biol. Paris 144 - 78 - 528 - 1950.
- MALMEJAC, CHARDON, GROSS. — Sur la lymphopénie consécutive à l'injection intraveineuse d'adrénaline. — B. Acad. de Méd. 130 - 27 - 1946.
- Algérie Médicale 3 - 145 - 1950.
- MORGAN, FURMA. — Mitchel Rubin Péditrics, in the médecine of the Year 1950, Internal. disease p. 36 (Lippincott company).
- NETTER, MATHE. — Etude de la lymphopénie et des modifications parallèles des centres hémapoïétiques produites par la cortine chez le rat.
- Sang, 7 - 442 - 1949 ;
- Ann. Endo. 10-5 - 397 - 1947.
- NIGEON, DUBREUIL, RATSIMAMANGA. — C. R. Soc. Biol. Paris 143 - 3 - 221 - 1949.
- FERRAULT, VIGNALOU, POINSARD, BRIEN. — L'exploration de la réactivité hypophyso-surrénale. (ACTH. corticostéroïde) par le test de THORN. Simplification de la technique, intérêt clinique et thérapeutique.
- S.H.P. 16 - 705 - 1950.
- Simplification de l'épreuve de THORN. La substitution de l'adénochrome à l'adrénaline. — Bull. Soc. Méd. Hop. Paris 9 - 405 - 1950.
- FERRAULT, VIGNALOU, POINSARD. — Test de THORN en pratique courante. L'Hôpital, juin 1950, p. 133.
- POINSARD. — Numération précise des éosinophiles. Les tests de THORN, France Méd. 8 - 19 - 1950.
- FARROT. — C. R. Soc. Biol. 144 - 9 - 10 - 1949.
- FINCUS, ELMADJIAN. — J. Clin. Endo. 6 - 295 - 1946.
- PINCUS, HOALGLAND. — Adrenal - cortical response to stress in normal man au in those personality disorders. — Am. J. Psych. 106 - 9 - 641 - 1950.
- FINEL. — La méthode statistique en médecine. — 1 vol. Presse Universitaire de France, 1945.
- PARSONS, E.-H. et Coll. — Comparative lymphocytis and biochemical responses of patients with schizophrenia and affective disorders to electroshock, insuline shock and épinéphrine. — Am. J. Psych. 105 - 573 - 1949.
- POURSINES et PIGOURY. — Trypanosomiase Evansi expérimentale chez le cheval. Etude anatomo-pathologique. — Marseille Médical 3 - p. 101 Mars 1943.
- RANDOLPH. — Blood studies in allergy. In Praticce of Allergy, VAUGHAN. — J. All. 48, 199 - 1947.
- RANDOLPH, THERON. — Différenciation of éosinophils in counting chambers with glycol stain. — J. Lab. Clin. Méd., décembre 1949.
- ROCHE, THORN, HILLS. — The Levels of circulating éosinophils and thier response to ACTH in surgery. — New Engl. J. Md. 242 - 307 - 1950.
- REINHARDT, ARON, CHOH-HOO. — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 57 - 19 - 1944.
- ROBERTSON. — Nature London 161 - 814 - 1948.
- RUD. — Acta Psych. Neurol. Suppl. 40 - 1947.

- ROMERO, ALDEMIÀ. — Clin. y Lab. Zaragoza 49 - 291 - 1950.
- READ, VENNING, RIPSTEIN. — Adrenal cortical function in newly born infant. J. Clin. Endo. 10 - 845 - 1950.
- RANZONI, RICHLIN. — Adrenergic agents and the ACTH activity of the anterior pituitary. — AM. J. of Phy. 160 - 3 - 490 - 1950.
- ROSENBERG, LEWIS. — J. Appl. Physio. 3 - 6 - 164 - 1950.
- SELYE. — Generaladaptation syndrome. — J. Clin. Endo. 6 - 117 - 1946.
— Ann. d'endo. Paris 5 et 6 - 289 - 1946.
- SPIES, MEYER. — The effect of stress, adrénal and ACTH on the circulating eosinophils of mice. — Endo. 44 - 3 - 1948.
- G. SAYERS. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 55 - 238 - 1944. — Endo. 38 - 1 - 1946.
- G. SAYERS et M. SAYERS. — The pituitary adrenal system. — Recent progress in hormone research Vol. II, p. 81, 1948 (Proc. Laur. Horm. Conf.).
- SAYERS, BURNS, KYLE, JAGE et Coll. — Metabolic actions and fats of intra veinous administrated ACTH in man. — J. Clin. Endo. 9 - 593 - 1949.
- G. SAYERS et M. SAYERS. — Endo 40 - 65 - 1945.
- STEIN. — Effect of cortical extract and other agents on éosinophilia of mice infected with trichina spiralis. B. Soc. Exp. Biol. and Med. utica 71 - 2 - 225, 1949.
- STEIN, BADER, ELIOT, BASS. — J. Clin. Endo. 9 - 529 - 1949.
- STEINBERG, MARTIN. — Facteur plasmatique augmentant le nombre des leucocytes de la circulation. — Am. Jour. Phys. Washington, 161 - 14, Avril 1950.
- SIMMONNET, MICHEL, SEGAL. — J. Phys. Paris 40 - 310 - 1948.
- LOUIS et ANDRE TRIFAUD. — Le dynamisme de l'hormone antéhypophysaire. — Sud-Médical et Chirurgical n° 2 - 304 à 320 - 1948.
- THORN, FORSHIM. — Metabolic changes in man following adrenal and pituitary hormone administration. — Recent progress in hormones research Vol. 4 p. 129 1950, N. Y. (Proc. Laur. hormone Conf.).
— The use of ACTH as a test of adrenal cortical reserve. — J. Clin. Endo. 8 - 589 - 1948.
- THORN. — Séance extraordinaire Soc. Suisse Endo. Interlaken, 3 septembre 1950.
- THORN, FORSHAM, HILLS, FINCH, PRUNTY, RECAN. — Blood 3 - 7 - 1948.
- THORN, FORSHAM, GARNET, PRUNTY, GORMAN, HILLS. — Test for adrenal insufficiency. — J.A.M.A. 137 - 12 - 1005 - 1948.
- THOMPSON, SPIES. — The 1949 Year Book of endocrinology, Chicago.
- TRONCHETTI et ROSSI. — Sur l'éosinopénie due à l'hormone corticotrope. Folia End. Pisa 2 - 454 - 1949.
- TURCHINI, KHAN, VAN KIEN. — Sur l'anature de la substance métachromatique de Cesari Demel des hématies et sur celles des granulations éosinopils. — Le Sang I - 60 - 1949.
- URIBE and AL. — American pediatric society mai 1949. — In Medecine of the year 1950 (Chicago).
- UNGAR, PARROT, LEVILLAIN. — C.R. Soc. Biol. 125 - 1015 - 1937.
- VOGT (Marthe). — Régulation of secretion of cortical hormone. — Brit. Med. Jour. 46 - 91 - 1242 - 1950. — J. Physio. 102 - 341 - 1943 et 103 - 317 - 1944.
- VILLANOVA, CANADEL J. — Clin. Endo. 9 - 883 - 1949.
- VALENTINE, CRADDOCK, LAWRENCE. — Blood 3 - 729 - 1948.
- P.-E. WEILL. — Diagnostic de l'éosinophilie. — In hématologie clinique et laboratoire, 1 vol. Masson, éditeur, 1949. — Précis de Pathologie médicale, T. 7, Masson, 1946.
- J. WEILL et Mme BERNFELD. — Problème des vergetures. — S.H.P. 24-1011-1951.
- WAJZER. — Bull. Soc. Chim. Biol. 29 - 237 - 1946.
- WARREN T. VAUGHAN, HARVEY BLACK. — Practice of allergy. — 1 vol. Mosby C°, éditeur, Saint-Louis 1948.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

